

AUS DER FRAUENKLINIK IM
KLINIKUM GROSSHADERN DER UNIVERSITÄT MÜNCHEN
(DIREKTOR: PROFESSOR DR. MED. K. RICHTER)

UNTERSUCHUNGEN
ZUM VERHALTEN VON ADRENOCORTICALEN
HORMONEN IM MÜTTERLICHEN PLASMA WÄHREND DER
SCHWANGERSCHAFT

Inauguraldissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
in der gesamten Medizin
an der Ludwig-Maximilians-Universität
zu München

vorgelegt von
Avril Schneider
aus
München

1 9 8 4

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter:	Prof. Dr. med. K. Richter
Mitberichterstatter:	Priv. Doz. Dr. med. H. Elser
Dekan:	Prof. Dr. med. W. Spann
Tag der mündlichen Prüfung:	16. Februar 1984

INHALTSVERZEICHNIS

		Seite
I	EINLEITUNG	1
II	MATERIAL UND METHODEN	3
III	ERGEBNISSE	6
	1 Progesteron	
	2 11-Desoxycorticosteron	
	3 Corticosteron	
	4 Aldosteron	
	5 17- α -Hydroxyprogesteron	
	6 11-Desoxycortisol	
	7 Cortisol	
	8 Cortison	
IV	DISKUSSION	27
	1 Progesteron	30
	2 11-Desoxycorticosteron	36
	3 Corticosteron	39
	4 Aldosteron	42
	5 17- α -Hydroxyprogesteron	46
	6 11-Desoxycortisol	47
	7 Cortisol	49
	8 Cortison	54
V	ZUSAMMENFASSUNG	58
VI	LITERATURVERZEICHNIS	61
VII	ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	75
VIII	TABELLEN IM ANHANG	76

UNTERSUCHUNGEN ZUM VERHALTEN VON ADRENOCORTICALEN HORMONEN IM MÜTTERLICHEN PLASMA WÄHREND DER SCHWAN- GERSCHAFT

Eine chronologische Paralleluntersuchung von Aldosteron, Corticosteron, 11-Desoxycorticosteron, Progesteron, 17-OH Progesteron, 11-Desoxycortisol, Cortisol und Cortison.

I. EINLEITUNG

Die vielfachen physiologischen Veränderungen, die der Körper der Frau während der Schwangerschaft erlebt, sind in erster Linie auf das Endokrinium zurückzuführen. Dieses schon außerhalb der Schwangerschaft komplizierte, empfindliche und deswegen stör anfällige System wird aktiv unmittelbar nach der Einnistung des befruchteten Eis in das Endometrium und entwickelt sich in einer noch nicht völlig geklärten Richtung. Der Zweck ist, den weiblichen Körper so zu verändern und darauf vorzubereiten, daß er die Aufgabe des Austragens, des Gebärens und danach der Ernährung eines Kindes vollbringen kann.

Zur Zeit liegen zahlreiche Arbeiten über die chronologischen Verläufe verschiedener Hormone während der der Schwangerschaft vor (8, 19, 23, 24, 38, 59, 77). Wegen unterschiedlicher Bestimmungsmethoden oder nicht standardisierter Kollektive ist ein Vergleich

der Ergebnisse sehr schwierig, z.T. sogar unmöglich. Es gibt nur wenige Arbeiten (56), in denen versucht wird, synchrone Veränderungen im gesamten Hormonhaushalt zu verfolgen. Technische Schwierigkeiten, wie z.B. für die Analyse unpraktikable Blutmengen, machen solche Untersuchungen fast unmöglich. Erst durch die Entwicklung spezifischer Methoden bleibt diese Art von Untersuchung chemisch durchführbar. Im endokrinologischen Forschungslabor der Universitätskinderklinik München ist es nach säulenchromatographischer Trennung und anschließender Radioimmunoassays (RIAs) möglich, gleichzeitig in einer kleinen Probe von 100-250 µl Plasma acht Nebennierenrindensteroiden zu bestimmen.

Diese Arbeit untersucht die Veränderungen dieser adrenocorticalen Hormone zwischen der 5. und 40. Woche bei normalen Schwangerschaften. Auf diese Weise wird versucht, einen Beitrag zum weiteren Verständnis der Physiologie der Nebennierenrinden-Steroide während der Schwangerschaft zu leisten.

II. MATERIAL UND METHODEN

1. MATERIAL

82 Blutproben wurden von normalen, gesunden Schwangeren entnommen, die zur routinemäßigen Vorsorge in unsere geburtshilfliche Ambulanz gekommen waren. Alle Schwangeren wurden ausführlich über den Zweck der Untersuchung aufgeklärt und gaben ihre Zustimmung. Alle Proben gewann man durch Punktion der Vena cubitalis zwischen 8 Uhr und 11 Uhr morgens, nachdem die Probandinnen mindestens 10 Minuten in Ruhe aufrecht gesessen hatten. Wenn die Blutentnahme sich schwierig gestaltete, wurde das Blut nicht in die Studie einbezogen, um streßbedingte Ergebnisabweichungen auszuschalten. Alle Probandinnen wurden in der 40. Woche spontan entbunden. Es handelte sich um risikofreie Erst- und Mehrgebärende. Keine war einer restriktiven Diät unterworfen. Keine hatte bis zum Beginn der Geburt Wehen oder Zeichen einer Gestose.

Die Abnahme erfolgte in Na-EDTA-Röhrchen. Anschließend wurde innerhalb von 15 Minuten bei 4°C zentrifugiert und das Plasma bei -20°C im Tiefkühlschrank bis zur Analyse aufbewahrt.

2. METHODE

Die Blutanalyse wurde nach der Methode von Sippel et al im endokrinologischen Forschungslabor der Universitätskinderklinik München (71, 73) durchgeführt. Nach Zusatz tritierter Tracermengen von jedem der acht Steroide zu 250 µl Plasma wurde zweimal mit Dichlormethan extrahiert und danach gewaschen, anschließend abgedampft und mit Laufmittel wieder

gelöst. Dieser Extrakt wurde auf die mechanisierten Sephadex LH-20 Chromatographiesäulen aufgetragen. In einer ersten Chromatographie können so 17-OH Progesteron, Corticosteron, Cortisol und Cortison voneinander getrennt werden. Die restlichen Steroide (Progesteron, DOC, 11-Desoxycortisol) sammelte man in einer kombinierten Fraktion (Progesteron und DOC) (Aldosteron und 11-Desoxycortisol) und trennte sie dann mit zwei zusätzlichen Sephadex LH-20 Chromatographien. Anschließend wurden die Steroide mit RIAs quantitativ bestimmt.

Zum besseren Vergleich und zur statistischen Auswertung der Ergebnisse wurde die Schwangerschaft in 6 Zeitabschnitte unterteilt. In jeder Gruppe ergab sich nahezu die gleiche Anzahl Schwangerer (zwischen 13 und 15 pro Gruppe) (Tab. 1). Die statistische Auswertung der Ergebnisse erfolgte durch Berechnung des Mittelwertes, der Standardabweichung (SD), Standardabweichung des Mittelwertes (SEM), Prüfen auf Normalverteilung anhand des R/SD-Quotienten.

Ob sich statistisch signifikante Unterschiede in den Steroidkonzentrationen zwischen den einzelnen Gruppen fanden, wurde mit der Rangvarianzanalyse nach Kuskall und Wallis (35) und anschließenden Linearen Konstanten nach DUNN geprüft.

Alle Berechnungen wurden am Digital pdp 11/10-Computer der Universitätskinderklinik München durchgeführt.

GRUPPE	SS-WOCHE	ZEITABSCHNITT (WOCHEN)	MITTELWERT (WOCHE)	TRIMENON	ANZAHL (N) PATIENTINNEN
1	5-11	7	8,0	1	13
2	12-17	6	14,5	1	15
3	18-22	5	20,0	2	13
4	23-25	3	24,0	2	13
5	26-32	7	29,5	2-3	14
6	33-40	8	36,5	3	14
					N = 82

Tab. 1: UNTERSUCHUNGSKOLLEKTIVE

III. ERGEBNISSE

1. Progesteron (P)

(s. Abb. A, S. 17 ; Tab. 2, S. 7)

Der Progesteronspiegel steigt während der Schwangerschaft kontinuierlich von einem Mittelwert von $23,9 \pm 27,4$ ng/ml in der Frühschwangerschaft auf einen achtmal höheren Mittelwert von $192,9 \pm 2,67$ ng/ml in Gruppe 6 am Ende der Schwangerschaft an ($p < 0,00001$). Obwohl in der Gruppe 2 (12.-17. Schwangerschaftswoche) der Mittelwert mit $37,6$ ng/ml bereits deutlich höher ist als in Gruppe 1, ist dieser Unterschied nicht signifikant. Zwischen Gruppe 1 und Gruppe 3 (Mittelwert von $52,8 \pm 3,24$ ng/ml) findet sich ein noch signifikanter Unterschied ($p < 0,005$). Ebenfalls signifikant ist der Anstieg von $67,6 \pm 7,97$ ng/ml in Gruppe 4 auf $192,9 \pm 27,4$ ng/ml in Gruppe 6 ($p < 0,02$). Die statistische Auswertung ist in Tabelle 10 (Seite 25) dargestellt.

GRUPPE	1	2	3	4	5	6
	5,72	13,5	33,0	32,9	55,5	46,5
	16,6	26,0	64,6	34,5	68,3	48,6
	27,5	21,7	62,7	93,4	138,8	64,9
	22,4	38,1	47,0	49,7	132,5	108,7
	27,8	26,9	46,7	47,0	170,1	264,8
	20,4	39,4	64,6	61,2	105,9	168,8
	16,7	56,8	67,9	70,9	172,7	319,0
	13,8	34,1	50,1	58,9	128,6	189,8
	25,6	55,4	60,2	44,1	183,4	165,9
	25,6	46,8	62,1	115,7	132,9	197,1
	18,2	39,8	47,0	71,5	96,0	284,2
	34,2	39,4	34,5	123,7	238,8	271,7
	34,6	47,5	45,4	75,4	158,2	194,4
	45,3	44,2			196,1	376,1
		34,3				
MITTEL- WERT	23,9	37,6	52,8	67,6	141,3	192,9
SEM	2,67	3,11	3,24	7,97	13,4	27,4

Tab. 2: PROGESTERONSPIEGEL IM MÜTTERLICHEN PLASMA NG/ML

2. 11-Desoxycorticosteron (DOC)

(s. Abb. B, S. 18 ; Tab. 3, S. 8)

Im Verlaufe der Schwangerschaft zeichnet sich eine kontinuierliche Zunahme der DOC-Werte ab. Dieser Anstieg vollzieht sich ziemlich langsam, im weiteren Verlauf findet zuerst keine Veränderung statt, erst in der 23.-25. Schwangerschaftswoche (Gruppe 4) steigt der Mittelwert signifikant auf $1,01 \pm 0,094$ ng/ml an, später dann wiederum auf diesem Spiegel zu bleiben (Gruppe 5). Im letzten Trimenon zeigt sich eine rasche Zunahme zu einem mittleren Höchstwert von $1,75 \pm 0,157$ ng/ml ($p < 0,01$), um nahezu den Faktor 3 im Vergleich zur Frühschwangerschaft. Die Ergebnisse der statistischen Auswertung sind in Tabelle 10 (Seite 25) zusammengefaßt.

GRUPPE	1	2	3	4	5	6
	0.229	0.477	0.446	0.855	0.715	1.25
	0.854	1.030	1.140	0.591	0.961	1.14
	0.807	0.682	0.736	1.330	0.682	1.72
	0.710	0.896	0.580	0.979	0.786	2.29
	0.684	0.621	0.630	0.939	0.658	2.96
	0.550	0.728	0.682	0.710	0.486	1.97
	0.474	0.978	1.060	0.840	1.150	2.36
	0.486	0.906	0.862	0.869	0.615	1.04
	0.802	0.903	0.779	0.474	1.270	1.23
	0.403	0.969	0.934	1.340	0.853	1.41
	0.654	0.825	0.463	1.180	0.777	1.28
	0.647	0.760	0.704	1.630	2.910	2.06
	0.752	0.576	1.020	1.360	1.38	1.47
	0.956	0.801			0.837	2.39
		0.483				
MITTEL- WERT	0.643	0.776	0.772	1.01	1.01	1.75
SEM	0.053	0.046	0.061	0.094	0.162	0.157

Tab. 3: DOC-SPIEGEL IM MÜTTERLICHEN PLASMA NG/ML

3. Corticosteron (B)

(s. Abb. C, S. 19 ; Tab. 4, S. 10)

Im Gegensatz zu P und DOC zeigen die mittleren Corticosteron-Plasmaspiegel, wenn man die Frühschwangerschaft und zu Ende der Schwangerschaft betrachtet, eine insgesamt fallende Tendenz mit Werten von $5,93 \pm 1,44$ ng/ml in Gruppe 1, auf $4,40 \pm 0,83$ ng/ml in Gruppe 2. Dieser Unterschied ist aber nicht signifikant. Überraschenderweise kommt es aber im 2. Trimenon der Schwangerschaft (Gruppe 3) zu einem deutlich statistisch signifikanten Anstieg der mittleren Corticosteronkonzentration auf einen Wert von $9,15 \pm 1,53$ ng/ml. Dieser Wert fällt zwar in Gruppe 4 wieder etwas ab, liegt aber noch über den mittleren Werten zu Beginn der Schwangerschaft. Erst in der 26.-32. Schwangerschaftswoche (Gruppe 5) kommt es zu einem statistisch signifikanten Abfall auf einen Wert von $2,57 \pm 0,22$ ng/ml. Dieser liegt deutlich unter den Werten am Anfang (Gruppe 1 und 2), der Unterschied ist aber statistisch nicht signifikant. Am Ende der Schwangerschaft kommt es zwar wieder zu einem leichten Anstieg der mittleren Corticosteron-Konzentration auf einen Wert von $3,46 \pm 0,88$ ng/ml. Die statistische Auswertung der Ergebnisse zeigt Tabelle 10 (Seite 25).

GRUPPE	1	2	3	4	5	6
	1.70	1.55	0.84	1.31	3.09	1.39
	0.834	12.1	10.6	2.00	1.01	1.88
	6.40	0.873	6.54	13.5	1.90	1.52
	5.78	1.43	6.06	13.1	3.86	1.78
	3.74	1.56	6.25	10.2	2.11	3.39
	11.30	2.06	12.2	5.23	3.08	3.61
	1.28	5.67	20.6	8.53	2.33	2.24
	9.97	2.25	5.82	4.97	1.86	3.21
	7.24	7.26	18.1	4.22	2.24	2.33
	21.00	2.07	10.7	9.21	3.03	2.70
	1.48	5.36	3.60	5.63	2.13	2.96
	5.52	6.22	10.2	9.91	3.77	4.13
	3.55	6.67	7.37	7.52	2.07	14.5
	3.28	7.71			3.43	2.82
		3.28				
MITTEL- WERT	5.93	4.40	9.15	7.33	2.57	3.46
SEM	1.44	0.83	1.53	1.07	0.22	0.88

Tab. 4: CORTICOSTERONSPIEGEL IM MÜTTERLICHEN PLASMA NG/ML

4. Aldosteron (Aldo)

(s. Abb. D, S. 20 ; Tab. 5, S. 11)

Der mittlere Plasmaspiegel von Aldosteron fällt zwischen Gruppe 1 (Mittelwert von $0,315 \pm 0,058$ ng/ml) und Gruppe 4 (Mittelwert von $0,053 \pm 0,012$ ng/ml) signifikant ab ($p < 0,001$). Ab Gruppe 4 steigt der Spiegel wieder, bis auf $0,113 \pm 0,03$ ng/ml in Gruppe 6. Dieser Anstieg ist jedoch nicht signifikant. Der Abfall im Verlauf der Schwangerschaft insgesamt von $0,315 \pm 0,058$ ng/ml in der Frühschwangerschaft auf fast ein Drittel, nämlich $0,113 \pm 0,03$ ng/ml am Ende der Schwangerschaft, ist signifikant ($p < 0,005$). Die Ergebnisse der statistischen Berechnung zeigt Tabelle 10 (Seite 25).

GRUPPE	1	2	3	4	5	6
	0.026	0.137	0.172	0.015	0.112	0.010
	0.287	1.181	0.256	0.084	0.003	0.243
	0.153	0.093	0.402	0.055	0.011	0.101
	0.308	0.104	0.078	0.009	0.162	0.020
	0.291	0.091	0.081	0.026	0.052	0.368
	0.716	0.133	0.058	0.031	0.026	0.162
	0.209	0.059	0.035	0.013	0.492	0.015
	0.745	0.187	0.043	0.024	0.026	0.046
	0.304	0.145	0.056	0.026	0.060	0.032
	0.568	0.212	0.031	0.104	0.011	0.163
	0.128	0.424	0.012	0.092	0.026	0.104
	0.268	0.219	0.030	0.150	0.494	0.020
	0.116	0.138	0.006	0.055	0.308	0.186
	0.292	0.030			0.182	
MITTEL- WERT	0.315	0.154	0.097	0.053	0.140	0.113
SEM	0.058	0.025	0.032	0.012	0.046	0.030

Tab. 5: ALDOSTERONSPIEGEL IM MÜTTERLICHEN PLASMA NG/ML

5. 17- α -Hydroxyprogesteron (17-OHP)

(s. Abb. E, S. 21 ; Tab. 6, S. 12)

Der mittlere 17-OHP-Spiegel steigt nach annähernden fast unveränderten Werten zwischen Gruppe 1 ($5,20 \pm 0,46$ ng/ml) und Gruppe 2 ($4,08 \pm 0,49$ ng/ml) mit einer statistisch unterschiedlichen Ausprägung ab Gruppe 3 stetig an. Im letzten Trimenon ist der Mittelwert ($15,0 \pm 2,18$ ng/ml) dreimal so hoch wie am Anfang der Schwangerschaft ($p < 0,0001$). Der Überblick über die statistische Auswertung ist in Tabelle 11 (Seite 26) angegeben.

GRUPPE	1	2	3	4	5	6
	2,76	6,53	4,34	6,44	6,59	6,92
	8,64	3,66	7,66	5,99	4,79	3,92
	5,20	3,20	4,96	15,0	8,72	12,9
	5,43	5,05	5,55	4,47	7,45	18,5
	5,21	1,62	6,38	4,97	9,31	8,78
	4,78	4,97	6,04	6,65	8,85	6,49
	3,40	2,80	4,78	6,44	10,6	24,6
	2,88	3,09	5,68	6,18	10,4	5,90
	7,26	3,99	7,66	4,98	11,8	11,2
	5,30	9,45	7,07	10,2	10,2	23,3
	4,26	4,33	5,26	6,64	10,1	17,7
	7,67	3,58	3,65	12,6	11,8	25,2
	5,86	2,54	6,06	9,67	12,8	16,6
	4,11	2,81			13,4	28,2
		3,51				
MITTEL- WERT	5,20	4,08	5,78	7,71	9,77	15,0
SEM	0,46	0,49	0,34	0,89	0,64	2,18

Tab. 6: 17- α -HYDROXYPROGESTERONSPIEGEL IM MÜTTERLICHEN PLASMA NG/ML

6. 11-Desoxycortisol (S)

(s. Abb. F, S. 22 ; Tab. 7, S. 13)

Nach mittleren Anfangswerten von $0.87 \pm 0,06$ ng/ml (Gruppe 1) und $0,99 \pm 0,10$ ng/ml (Gruppe 2) steigt der Spiegel von 11-Desoxycortisol in der 18.-22. Schwangerschaftswoche (Gruppe 3) auf mehr als das Doppelte signifikant an. Im weiteren Verlauf steigt der mittlere 11-Desoxycortisolspiegel weiter kontinuierlich an, die höchsten Werte liegen mit einem Mittelwert von $4,39 \pm 0,62$ ng/ml in Gruppe 6. Die Steigerung entspricht einem Faktor 5 ($p < 0,00001$). Den Überblick über die statistische Auswertung gibt Tabelle 11 (Seite 26).

GRUPPE	1	2	3	4	5	6
	0.729	0.569	0.790	1.45	1.37	1.46
	0.813	1.33	5.05	1.18	1.81	0.935
	1.12	0.753	1.25	3.29	2.74	2.03
	0.832	0.577	1.46	2.29	3.05	4.11
	0.621	0.797	1.43	3.01	2.81	4.56
	0.834	0.840	2.50	1.68	3.13	3.35
	0.877	1.17	2.76	1.66	2.55	6.79
	0.599	0.503	1.18	2.08	4.57	3.53
	0.558	0.857	2.63	1.54	3.85	2.88
	1.02	0.778	2.35	2.07	9.54	5.73
	1.40	0.890	1.18	2.19	4.78	3.86
	0.956	1.05	2.15	4.83	4.16	8.87
	0.965	1.50	2.15	3.52	2.62	7.66
	0.784	1.42			3.88	5.62
		1.79				
MITTEL- WERT	0.87	0.99	2.07	2.37	3.63	4.39
SEM	0.06	0.10	0.31	0.29	0.53	0.62

Tab. 7: 11-DESOXYCORTISOLSPIEGEL IM MÜTTERLICHEN PLASMA NG/ML

7. Cortisol (F)

(s. Abb. G, S. 23; Tab. 8, S. 15)

Wie Abbildung G zeigt, nimmt der mittlere Cortisolspiegel von $136,8 \pm 15,9$ ng/ml in Gruppe 1 um mehr als das Doppelte $6 (328,9 \pm 27,4$ ng/ml) zu ($p < 0,0005$). Bereits in der 12.- 17. Schwangerschaftswoche (Gruppe 2) erfolgt im Vergleich mit Gruppe 1 ein signifikanter Anstieg des mittleren Cortisolspiegel ($p < 0,05$), dieser mittlere Cortisolspiegel nimmt weiter stetig zu, so daß der Vergleich zwischen Gruppe 1 und 4 bereits ein hochsignifikanter Unterschied ($p < 0,0005$) zeigt.

Zwischen den Gruppen 2 und 5, also von der 12.-32. Schwangerschaftswoche, finden sich statistisch keine signifikanten Unterschiede mehr.

Der auch in Abbildung G zu beobachtende geringfügige Abfall zwischen den Gruppen 4 und 5 ist statistisch nicht signifikant.

Die statistische Auswertung der Cortisolwerte zwischen den einzelnen Gruppen gibt Tabelle 11 (Seite 26) wieder.

GRUPPE	1	2	3	4	5	6
	80.6	103.8	195.5	296.2	380.0	383.8
	60.9	411.9	165.4	227.9	147.6	365.0
	157.3	167.6	147.2	293.4	183.4	260.8
	159.0	132.7	145.5	399.9	129.0	345.7
	78.7	135.6	272.3	375.9	207.8	258.1
	213.2	189.0	312.1	261.2	351.6	287.8
	58.5	251.8	466.1	207.5	256.0	291.8
	177.5	194.5	219.1	223.0	169.2	325.6
	184.4	222.7	394.6	233.5	171.8	186.2
	253.2	165.6	403.0	227.9	357.9	318.2
	109.8	219.7	113.9	292.8	272.7	265.0
	106.8	165.2	190.5	542.5	282.8	477.9
	106.0	232.8	198.3	303.4	359.3	586.3
	169.0	265.7			423.7	251.8
		215.7				
MITTEL- WERT	136.8	204.9	247.9	298.9	263.8	328.9
SEM	15.9	19.21	31.9	25.9	26.1	27.4

Tab. 8: CORTISOLSPIEGEL IM MÜTTERLICHEN PLASMA NG/ML

8. Cortison (E)

(s. Abb. H, S. 24 ; Tab. 9, S. 16)

Der mittlere Plasma-Spiegel von Cortison steigt zunächst langsam von $19,9 \pm 1,6$ ng/ml (Gruppe 1) auf $23,8 \pm 2,2$ ng/ml (Gruppe 2) und $23,6 \pm 2,3$ ng/ml (Gruppe 3). Der Anstieg ist jedoch statistisch nicht signifikant. Danach läßt sich aber eine steile Zunahme erkennen. In Gruppe 4 ist der Mittelwert von 33,4 ng/ml bereits signifikant größer ($p < 0,01$) als in der frühen Schwangerschaft (Gruppe 1). In Gruppe 6 sind die höchsten Werte zu beobachten (Mittelwert $46,8 \pm 3,3$ ng/ml), d.h. nahezu zweieinhalb mal so hoch wie zu Beginn der Schwangerschaft ($p < 0,0001$).

Die statistische Auswertung der Einzelergebnisse ist in Tabelle 11 (Seite 26) im Überblick dargestellt.

GRUPPE	1	2	3	4	5	6
	13,4	21,5	33,9	32,8	46,7	38,8
	22,8	21,6	22,2	31,6	26,3	26,1
	17,9	23,2	21,4	18,5	39,5	36,3
	20,6	15,7	19,6	17,1	33,4	57,2
	13,4	25,5	17,6	47,2	39,8	51,8
	33,7	21,0	20,7	31,8	45,3	52,2
	13,0	43,6	27,9	23,9	45,6	58,6
	22,3	17,8	13,0	14,9	31,3	31,8
	23,1	42,2	36,6	25,9	37,0	29,7
	26,8	21,0	39,9	39,6	35,1	46,2
	15,5	19,5	15,0	50,1	35,4	54,5
	14,0	20,9	19,4	53,3	42,8	57,4
	22,7	21,6	20,1	47,1	58,6	49,5
	19,5	14,6			58,1	64,5
		27,2				
MITTEL- WERT	19,9	23,8	23,6	33,4	41,1	46,8
SEM	1,6	2,2	2,3	3,6	2,5	3,3

Tab. 9: CORTISONSPIEGEL IM MÜTTERLICHEN PLASMA NG/ML

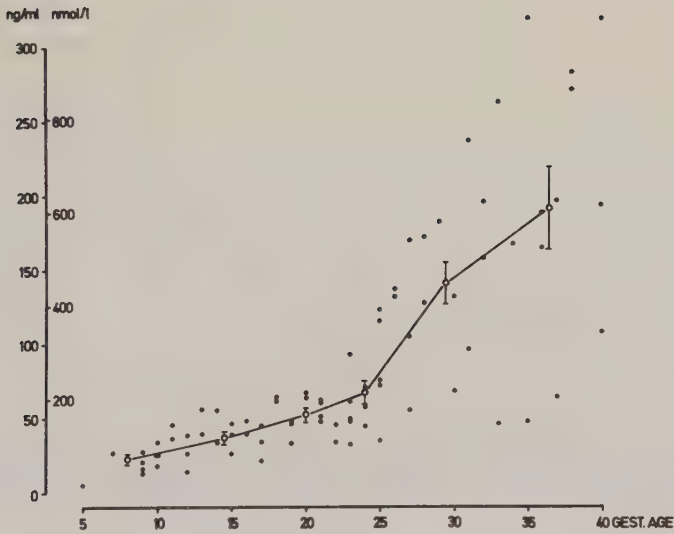


Abb. A PROGESTERONWERTE IM MÜTTERLICHEN PLASMA WÄHREND DER SCHWANGERSCHAFT

Die offenen Kreise stellen die jeweiligen Mittelwerte der einzelnen Gruppen dar ($\pm$ SEM)

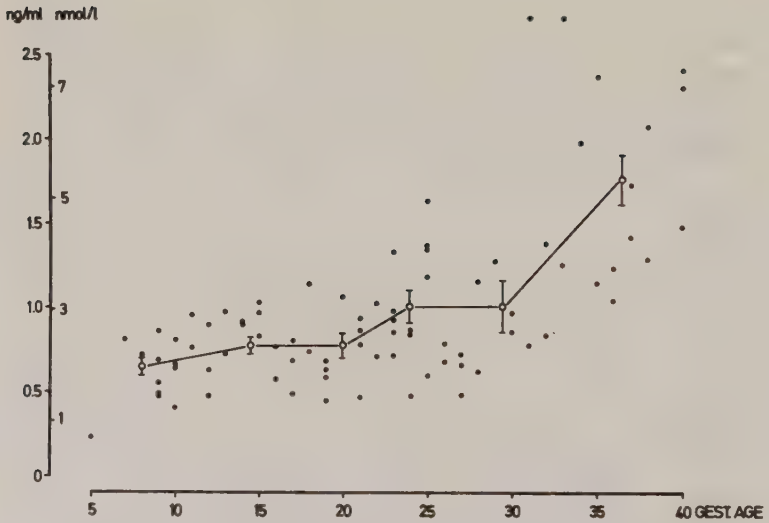


Abb. B 11-DESOXYCORTICOSTERONWERTE IM MÜTTERLICHEN PLASMA WÄHREND DER SCHWANGERSCHAFT

Die offenen Kreise stellen die jeweiligen Mittelwerte der einzelnen Gruppen dar ($\pm$ SEM)

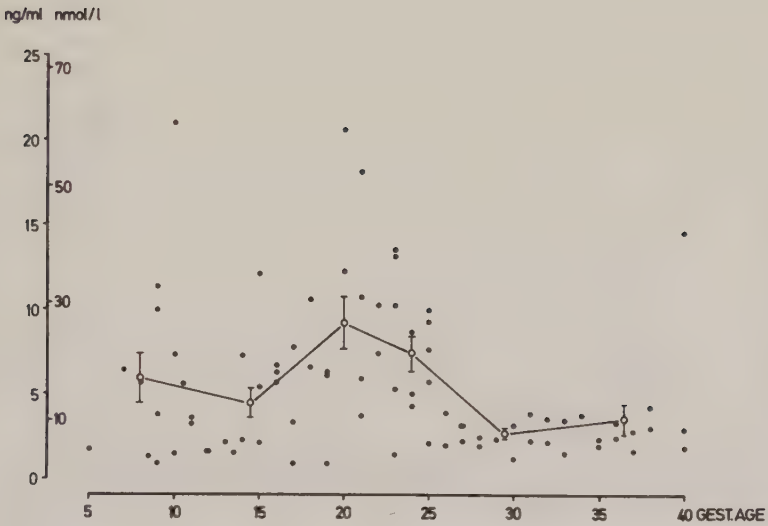


Abb: C CORTICOSTERONWERTE IM MÜTTERLICHEN PLASMA WÄHREND DER SCHWANGERSCHAFT

Die offenen Kreise stellen die jeweiligen Mittelwerte der einzelnen Gruppen dar ($\pm$ SEM)

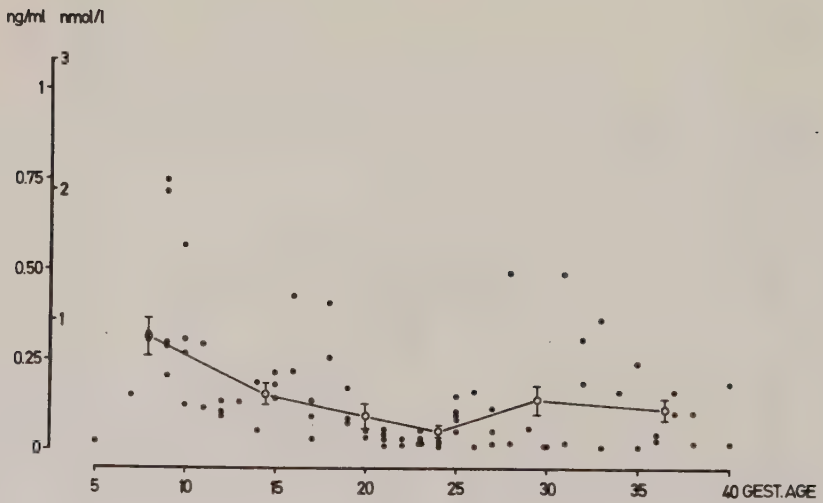


Abb. D ALDOSTERONWERTE IM MÜTTERLICHEN PLASMA WÄHREND DER SCHWANGERSCHAFT

Die offenen Kreise stellen die jeweiligen Mittelwerte der einzelnen Gruppen dar ($\pm$ SEM)

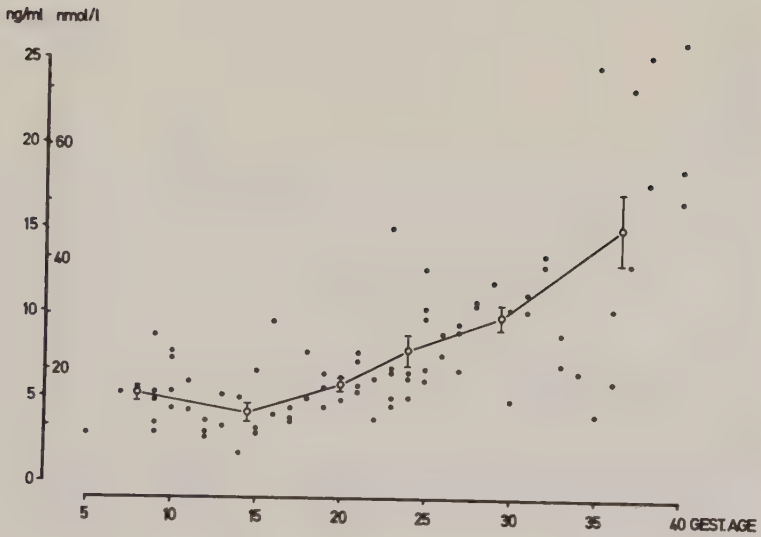


Abb. E 17- α -HYDROXYPROGESTERONWERTE IM MÜTTERLICHEN PLASMA WÄHREND DER SCHWANGERSCHAFT

Die offenen Kreise stellen die jeweiligen Mittelwerte der einzelnen Gruppen dar ($\pm$ SEM)

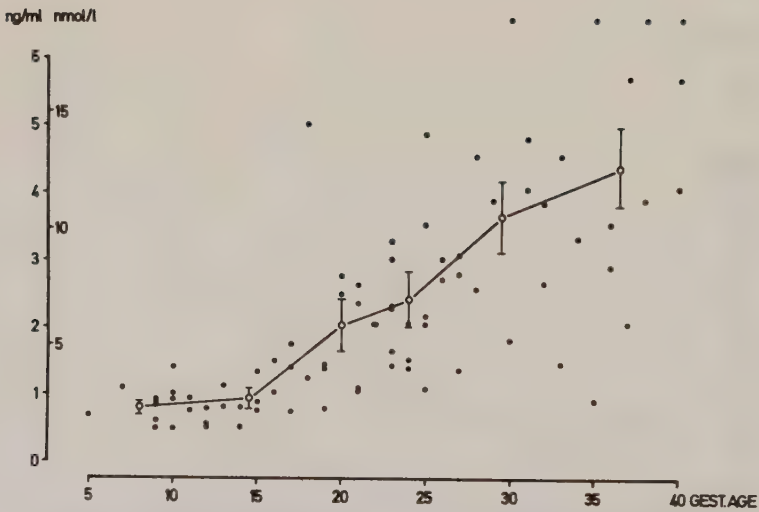


Abb. F 11-DESOXYCORTISOLWERTE IM MÜTTERLICHEN PLASMA WÄHREND DER SCHWANGERSCHAFT

Die offenen Kreise stellen die jeweiligen Mittelwerte der einzelnen Gruppen dar ($\pm$ SEM)

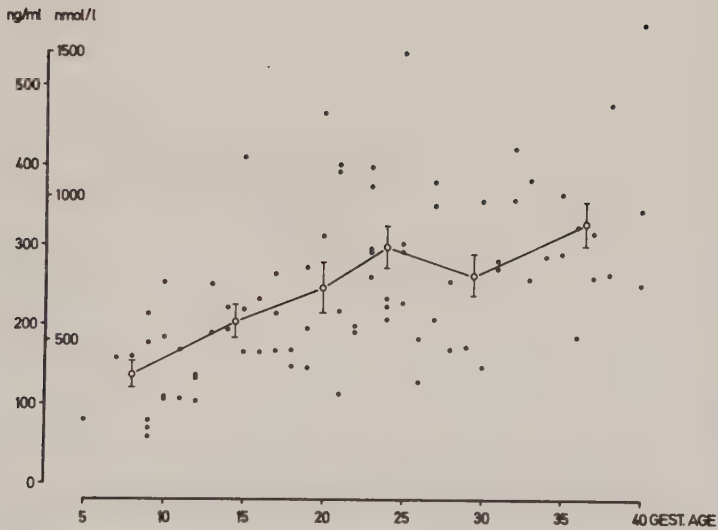


Abb. G CORTISOLWERTE IM MÜTTERLICHEN PLASMA WÄHREND DER SCHWANGERSCHAFT

Die offenen Kreise stellen die jeweiligen Mittelwerte der einzelnen Gruppen dar ($\pm$ SEM)

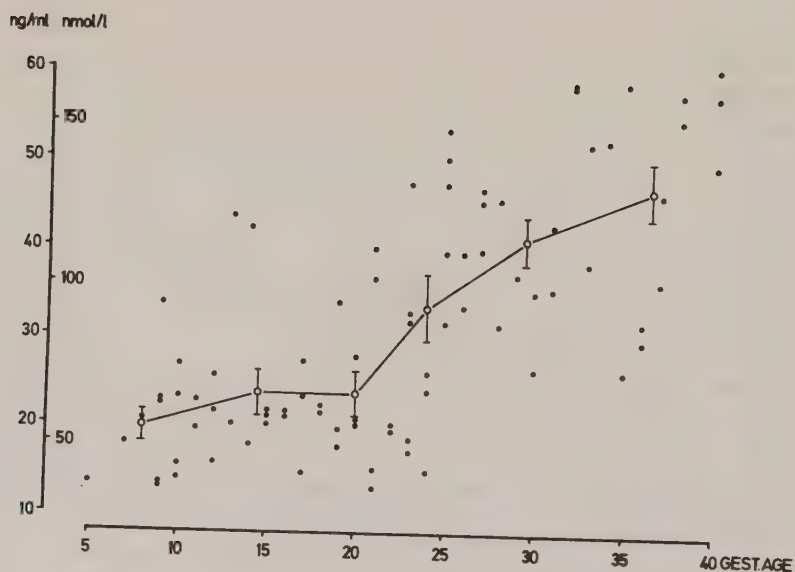
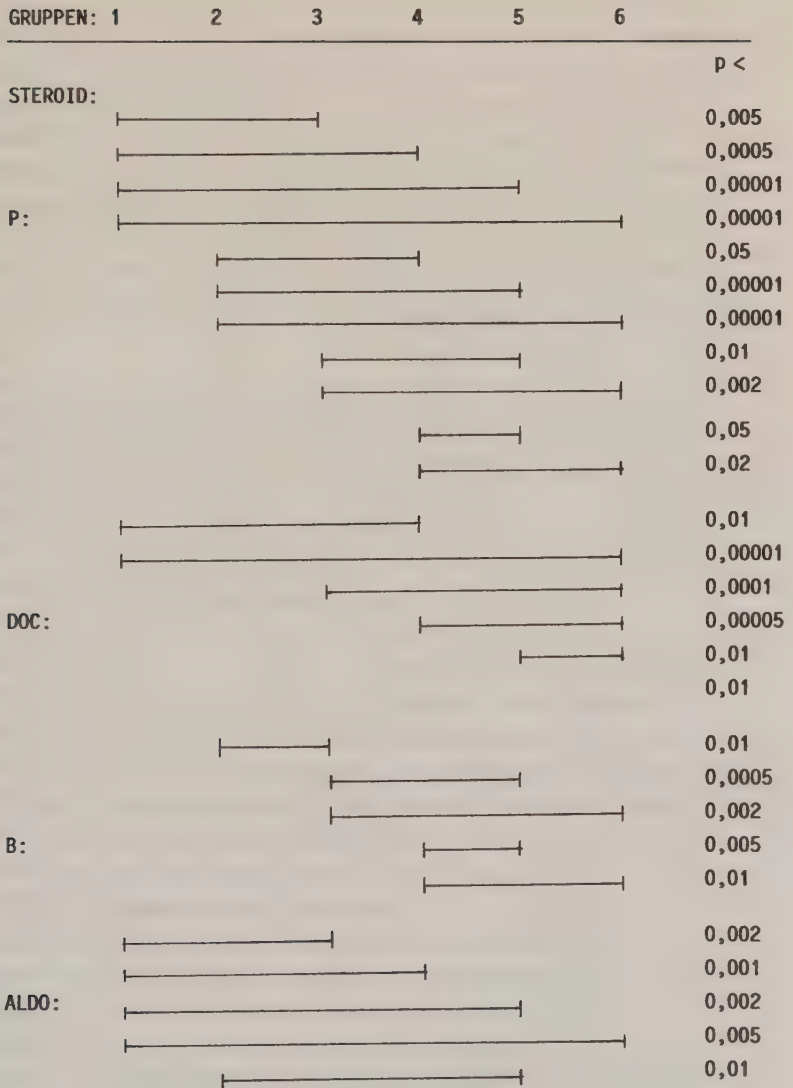


Abb. H CORTISONWERTE IM MÜTTERLICHEN PLASMA WÄHREND DER SCHWANGERSCHAFT

Die offenen Kreise stellen die jeweiligen Mittelwerte der einzelnen Gruppen dar ($\pm$ SEM)



Tab. 10: ERGEBNISSE DER STATISTISCHEN AUSWERTUNG

GRUPPEN:	1	2	3	4	5	6	p <
STEROID:							0,05
							0,0001
							0,05
							0,002
17-OHP :							0,00001
							0,00001
							0,01
							0,002
							0,005
							0,0005
							0,00001
							0,00001
							0,01
S:							0,001
							0,00005
							0,00001
							0,05
							0,05
							0,05
							0,01
							0,0005
							0,001
F:							0,0005
							0,01
							0,002
							0,05
							0,01
							0,00002
							0,00001
							0,001
E:							0,0001
							0,0005
							0,0001
							0,05

Tab.11: ERGEBNISSE DER STATISTISCHEN AUSWERTUNG

IV. DISKUSSION

Die beobachtete Zunahme der Plasmaspiegel der meisten Corticosteroide während der Schwangerschaft hat als mögliche Ursache drei Quellen, und zwar die Nebennierenrinde (NNR) der Mutter, die Keimdrüsen der Mutter und die fetoplazentare Einheit. Die Gluco- und Mineralocorticoide werden bei Nichtschwangeren wahrscheinlich nur in den NNR gebildet, Progesteron auch im Ovar (33).

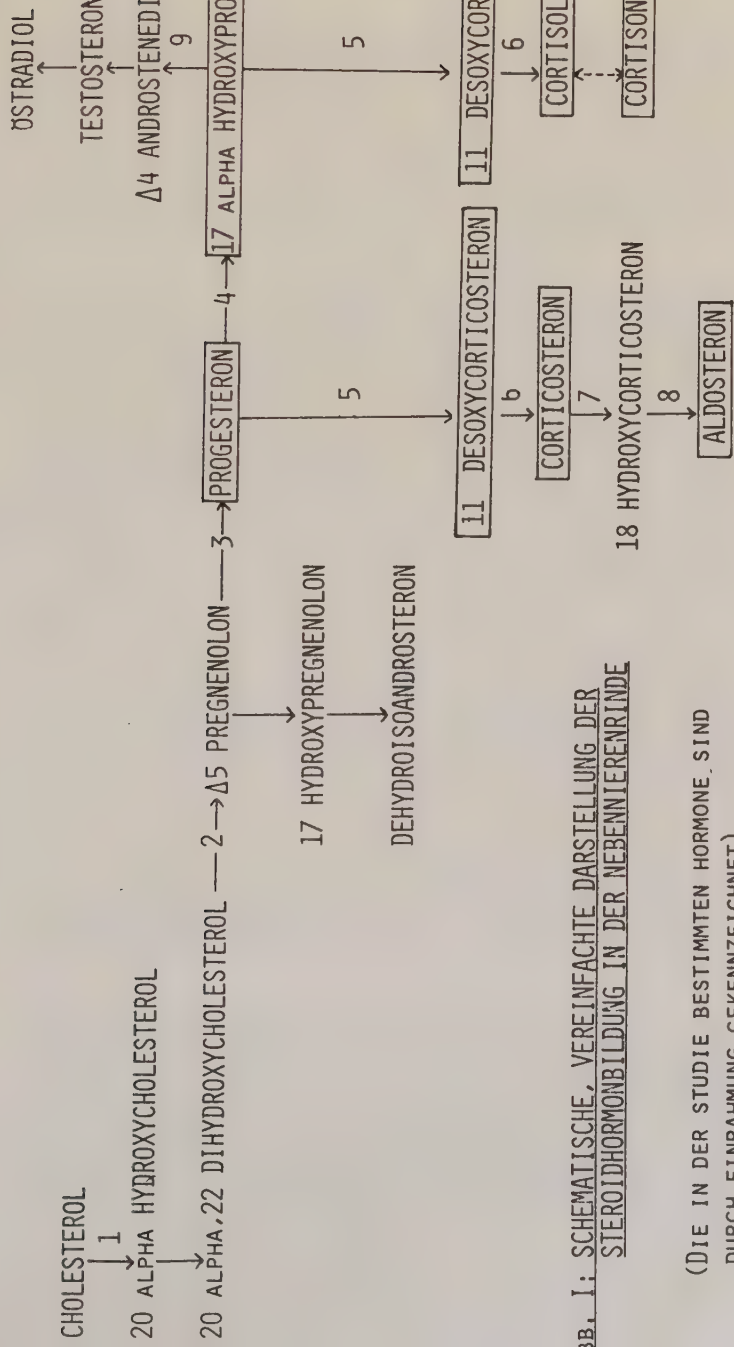
Als äußeres Zeichen des erhöhten Leistungsanspruchs durch die Schwangerschaft entsteht eine Vergrößerung der NNR (33), die sich vorwiegend auf die Zona fasciculata erstreckt. Sie kommt bereits in der Frühschwangerschaft zustande. Später wird trotz erhöhter Produktion keine Gewebezunahme beobachtet. Die biosynthetische Kapazität der NNR von schwangeren Patientinnen entspricht anscheinend der von Nichtschwangeren. Cholesterin ist die Hauptvorstufe für Steroidsynthese. ACTH stimuliert die Produktion, indem es die Herstellung von Pregnenolon aus Cholesterin sowohl in der Zona fasciculata als auch in der Zona reticularis steigert. In der Zona glomerulosa, wo es an 17- α -Hydroxylase fehlt, werden die Mineralocorticoide produziert (19, 62, 80). Abbildung I zeigt eine vereinfachte Darstellung der Steroidhormonbildung in den NNR. Die in der Studie bestimmten Hormone sind durch Einrahmung gekennzeichnet.

Bei der schwangeren Frau besteht weiterhin die Möglichkeit, daß die sich in der mütterlichen Blutbahn befindenden Corticosteroide aus den NNR des Feten stammen (45, 77). Seit einiger Zeit wird vermutet, daß ACTH in der Plazenta gebildet wird (24, 55, 63).

Bei der Interpretation unserer Ergebnisse müssen alle diese Möglichkeiten berücksichtigt werden.

Ein anderes wichtiges physiologisches Charakteristikum der Corticosteroide ist der zirkadiane Rhythmus. Sowohl für gonadotrope Hormone und ACTH als auch für Keimdrüsen- und NNR-Hormone konnte man nachweisen, daß die Hormonbildung tageszeitlichen Schwankungen unterliegt. Diese Schwankungen werden auch bei Schwangeren beobachtet (16, 51) und müssen deshalb bei Bestimmungen aus dem Plasma berücksichtigt werden. Die höchste Produktion findet zwischen 8 und 11 Uhr morgens statt (87). In der vorliegenden Studie wurden deswegen alle Blutproben zu dieser Uhrzeit abgenommen. Zudem wurde gezeigt, daß saisonale Unterschiede für diese Hormone bestehen (1). In dieser Studie von Baker et al. waren die Cortisolwerte im Frühling höher als im Spätsommer. Eine mögliche Erklärung dafür wäre, daß der Streß des kalten Wetters eine wesentliche Rolle spielt, da, verglichen mit der Temperatur, die Cortisolkonzentrationen eine signifikante negative Korrelation zeigen. Alle Streßarten scheinen zu erhöhten Cortisolwerten zu führen. Deshalb wurden innerhalb unserer Studie mögliche Streßquellen, wie z.B. eine Verspätung beim Schwangerschaftsvorsorgetermin, längere Wartezeit in der Ambulanz, Angst vor der Blutentnahme, oder physische, wie Schmerzen bei einer schwierigen Punktion oder bei Wehen (40), soweit wie möglich eliminiert, d.h. diese Schwangeren wurden nicht in der Studie aufgenommen.

Es wird vermutet, daß zumindest Aldosteron (85) und wahrscheinlich DOC und Cortisol (60) an der Entwicklung einer EPH-Gestose beteiligt sind. Deswegen wurden alle Frauen mit einem Hinweis auf eine Gestose



BB. I: SCHEMATISCHE, VEREINFACHTE DARSTELLUNG DER STEROIDHORMONBILDUNG IN DER NEBENNIERENRINDE

(DIE IN DER STUDIE BESTIMMTEN HORMONE SIND DURCH EINRAHMUNG GEKENNZEICHNET)

(FÜR ENZYMHINWEIS SIEHE SEITE 76)

oder eine Hypertonie von der Studie ausgeschlossen.

1. Progesteron

1.1. Physiologie

Progesteron ist das quantitativ wichtigste Hormon, das während der Schwangerschaft produziert wird. Es dient der Entwicklung und Erhaltung der Schwangerschaft. Bei der nichtschwangeren Frau läßt es sich in sprungreifen Follikeln und im Corpus luteum nachweisen, wo es in den Granulosazellen gebildet wird (33). Die NNR bilden ebenfalls Progesteron, das hauptsächlich als Zwischenprodukt bei der Biosynthese der Corticoide dient (siehe Abb. I). Während der Schwangerschaft findet die Produktion des Progesterons vorwiegend in der Plazenta statt (17). Die chemische Struktur von plazentarem Progesteron ist identisch mit der vom Corpus luteum gebildeten Substanz. Die plazentare Progesteronproduktion wird aus Cholesterin synthetisiert. Aus Acetat scheint die Synthese nicht möglich zu sein.

Die Nebennierenrinden des Feten sind auch an der Progesteronproduktion beteiligt (siehe Abb. J). Der Progesteronspiegel ist aber nicht vom Geschlecht des Feten abhängig (48).

Die Progesteronbiosynthese im Trophoblasten beginnt zusammen mit der Biosynthese von HCG schon wenige Tage nach der Konzeption. Ab etwa der 5. Woche reicht die Produktionsrate des Trophoblasten ohne das vom Corpus luteum hergestellte Hormon aus, um das Endometrium und die Schwangerschaft erhalten zu

können (78). In den früheren Schwangerschaftswochen stammen etwa 60% und später etwa 30% des Plasmaprogestérons aus dem Corpus luteum (78). Während der zweiten Hälfte der Schwangerschaft ist die Progesteronsekretion aus dem Corpus luteum in Relation zu plazentarer Produktion zu vernachlässigen.

Das freie Progesteron in der mütterlichen Zirkulation wird zum größten Teil an Globulinfraktionen gebunden, besonders stark an Transcortin. In dieser Form erreicht es die mütterliche Leber, wo es zur Ausscheidung hydroxyliert und konjugiert wird. Der Hauptmetabolit ist Pregnandiol.

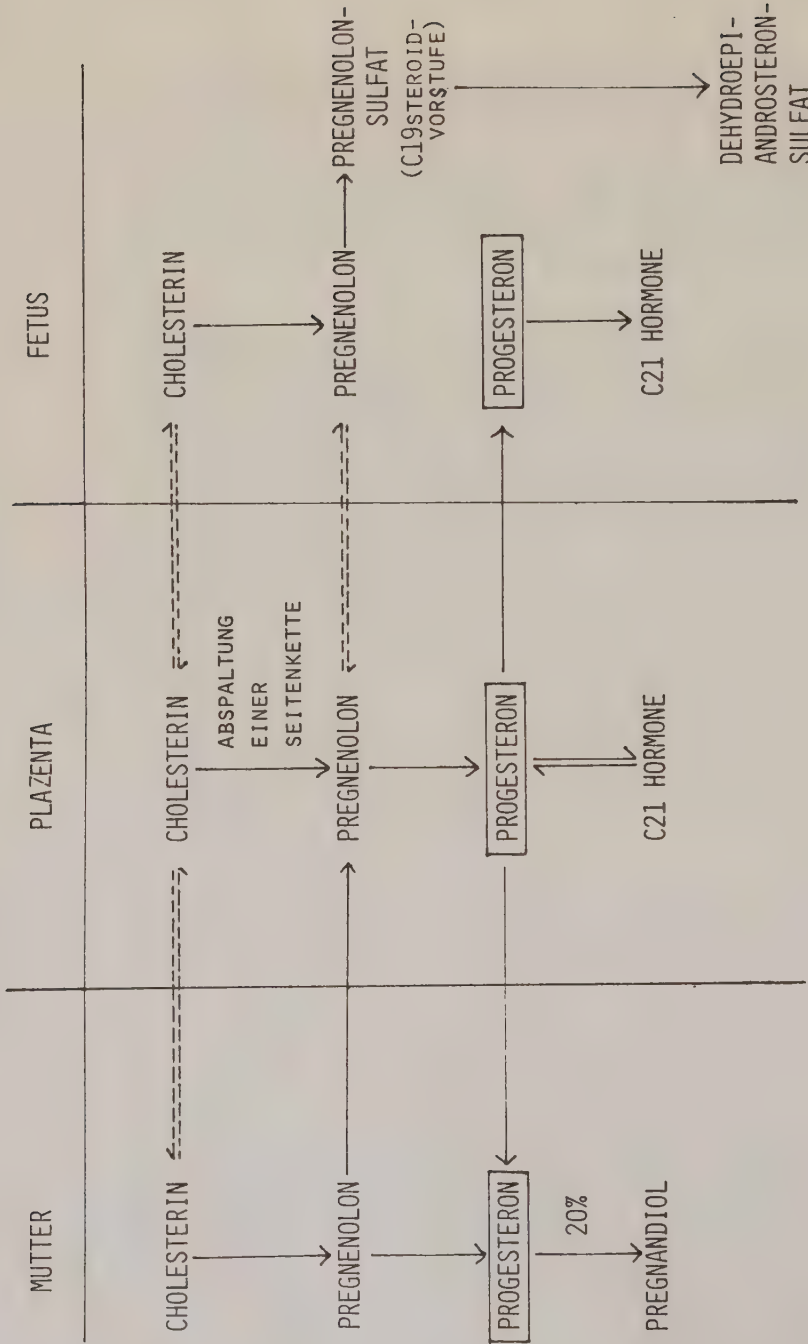


ABB. J: PROGESTERON UND DIE FETOPLAZENTARE EINHEIT

1.2 Progesteronwerte während der Schwangerschaft

Die gemessenen Progesteronwerte in dieser Studie stimmen gut mit den in der Literatur angegebenen Werten überein (29, 38, 39, 43, 48, 59, 61, 90).

Nagamani et al fanden im Laufe der Schwangerschaft Werte zwischen 8,6 und 288,8 ng/ml. Zwischen der 5. und 11. Woche kommt es zu einem deutlichen Anstieg von Progesteron (Yannone et al). Der Mittelwert in unserer Untersuchung lag zwischen der 5. und 11. Woche bei 32,9 ng/ml. Jenseits der 13. Woche steigt der Plasma-Progesteronspiegel an (90), was auch in unserer Studie deutlich zu erkennen ist. Entsprechend der unterschiedlichen Produktionsrate durch die Plazenta zeigen die Plasmawerte erhebliche Variationsbreiten, sowohl in den Normbereichen als auch in der Tag-zu-Tag-Schwankung (20). Schwankungen von 20-25% werden von Kloppen et al angegeben (34). In der vorliegenden Studie sind die von Yannone et al berichteten fallenden Werte ab der 38. Woche nicht deutlich zu erkennen. Obwohl Einzelwerte in der 40. Woche seit unter denen vom Anfang des letzten Trimenons lagen, ist ein Vergleich wegen der zur statistischen Auswertung verwendeten Gruppierungsmethode nicht möglich.

1.3 Physiologische Bedeutung

1.3.a Wirkung auf das Endometrium

Eine der wesentlichsten Funktionen des Progesterons besteht in der sekretorischen Umwandlung des Endometriums, wodurch erst die erfolgreiche Implantation eines befruchteten Eies ermöglicht wird. Zwei Tage nach der Ovulation kann als frühester Effekt des Progesterons ein deutlicher Anstieg der RNA-Synthese im Endometrium nachgewiesen werden (39, 62). Diese RNA-Synthese führt zu der morphologischen und biochemisch nachgewiesenen sekretorischen Umwandlung. Die Dezidualisierung des Endometriums setzt mit der Einnistung der Morula ein. Ab dem 8. Tag produziert der Fröhembryo genügend HCG, um die Aufrechterhaltung der Progesteronsekretion aus dem Corpus luteum graviditatis zu gewährleisten (22, 62, 67).

1.2.b Wirkung auf das Myometrium

Progesteron wird während der Schwangerschaft in steigender Konzentration im Myometrium gefunden (22, 67). In Vitro zeigte Csapo (14), daß sich die Motilität des isolierten menschlichen Uterusmuskels durch Progesteron blockieren läßt, der sogenannte "Progesteronblock". Der Zusammenhang zwischen Progesteronbindung der Muskelzelle, Erregbarkeit des elektrischen Membranpotentials oder Beeinflussung der Alpha-Beta-Rezeptoren ist noch nicht völlig geklärt. Man vermutet, daß die Wehenauslösung indessen nicht die Folge einer verminderten Progesteronsynthese ist (93), sondern die einer nachlassenden Wir-

kung des lokalen Progesteronblocks. Vermutlich kommt der Plazentahaftfläche Bedeutung zu. Bei ausreichender Flächebeanspruchung der Plazenta verhindert das Progesteron lokal am Myometrium das Auftreten koordinierter Kontraktionen. In der späteren Schwangerschaft nimmt die Plazentafläche relativ ab, und dies schwächt die Wirkung des lokalen Progesteronblocks zunehmend ab. Außerdem wird die gesteigerte Proteinsynthese, die zur Hypertrophie und Hyperplasie des Uterus führt, ebenfalls durch Progesteron verursacht.

1.2.c Wirkung auf die Brustdrüse

Progesteron wirkt auf die Alveolen im Sinne einer Proliferation und gesteigerten sekretorischen Aktivität (79). Zur Milchsekretion sind zusätzlich Östrogene, Prolaktin, Corticosteroide und wahrscheinlich auch Schilddrüsenhormone erforderlich.

1.2.d Wirkung auf das Gesamtmetabolismus

Progesteron weist thermostimulisierende Eigenschaften auf, die einen Anstieg der Basaltemperatur um $0,4^{\circ}$ - $0,6^{\circ}\text{C}$ zur Folge haben (32). Die Wirkung auf die Natriumbilanz führt zu einer vermehrten tubulären Ausscheidung von Natrium. Dieser Effekt ist wahrscheinlich durch eine kompetitive Blockierung der Aldosteronrezeptoren der Nierentubuli verursacht. Der damit verbundene Natriumverlust stimuliert das Renin-Angiotensin-System und damit die

Aldosteronsekretion. Wenn der Plasmaprogesteronspiegel erhöht ist, kommt es im Körper zu einem Katabolismus mit einem vermehrten Stickstoffverlust im Urin. Progesteron kann theoretisch auch in Zusammenhang mit der Entwicklung einer EPH-Gestose gebracht werden. Chesley hat gezeigt (10), daß die Blutgefäße bei Patientinnen mit einer EPH-Gestose empfindlicher auf Angiotensin II reagieren als die bei normalen Schwangeren. Everett et al. (21) fanden, daß die Blutgefäße beim Infundieren von 5- α -Dihydroprogesteron weniger empfindlich auf Angiotensin II wurden. Es wurde vermutet, daß eine verminderte Produktion von 5- α -Dihydroxyprogesteron eine Ursache der Gestose sein könnte. Parker et al. dagegen fanden keinen Unterschied in Plasmaprogesteron- oder 5- α -Dihydroxyprogesteronwerten zwischen normotensiven Schwangeren und solchen mit einer EPH-Gestose (59).

2. 11-Desoxycorticosteron

2.1 Physiologie

11-Desoxycorticosteron wird bei der nichtschwangeren Frau in der Nebennierenrinde als Zwischenprodukt der Corticosteroidsynthese produziert. Im Körper wirkt es als Mineralocorticoid. Seine Wirksamkeit liegt im Vergleich zu Aldosteron etwa um den Faktor 30 niedriger (32). Es führt zu Kaliumausscheidung und Natriumretention. Bei verschiedenen Krankheitsbildern, z.B. Hypertonie, angeborenen Enzymdefekten in den Nebennierenrinden (11- β - und 17- α -Hydroxylase), findet man einen erhöhten DOC-Wert. Ebenfalls wurden während des letzten Trimenons der Schwangerschaft erhöhte Werte beobachtet (4, 49, 52, 70). DOC ist im

Plasma mit dem Trägerprotein Transcortin verbunden (25). Im Gegensatz zu Aldosteron ist DOC zum Teil ACTH-abhängig. Nach Dexamethasongabe fällt die DOC-Produktion nur 50% ab. Dies weist darauf hin, daß bei der DOC-Stimulation eher auch andere Faktoren beteiligt sind, deren Funktion jedoch bis jetzt ungeklärt bleiben (70), z.B. das Renin-Angiotensinsystem. Durch salzarme Kost oder direkt durch Angiotensingabe steigen, wenn ACTH vorhanden ist, die Plasma DOC-Werte nicht an. Dies steht im Gegensatz zum Verhalten von Aldosteron, wo der Plasmaspiegel nach solchen Maßnahmen sofort ansteigt.

2.2 DOC-Werte während der Schwangerschaft

Die DOC-Werte bei der Nichtschwangeren liegen zwischen 50 und 110 $\mu\text{g/ml}$ (25, 55). Gerner und Halberstadt (26) haben erhöhte DOC-Werte schon ab der 8. Schwangerschaftswoche beobachtet, Brown et al. ab der 20. bis 24. Woche (4.). In der vorliegenden Studie fand man in Übereinstimmung mit Brown et al. zuerst nur einen langsamen Anstieg. Erst ab der 20. bis 24. Woche (Gruppen 3 und 4) wird der Anstieg statistisch auffällig (siehe Abb. B). Die Werte waren höher als die von Nolten et al. und die von Parker et al., lagen aber nur wenig unter denen von Gerner und Halberstadt. Die Abweichungen sind wahrscheinlich auf die unterschiedlichen Bestimmungsmethoden zurückzuführen. Alle Studien stimmen darin überein, daß der Plasmaspiegel allmählich steigt, bis die Werte am Ende der Schwangerschaft drei- bis viermal über der Norm liegen.

2.3 Hypothesen zur DOC-Produktion während der Schwangerschaft

Gerner und Halberstadt haben DOC in der Nabelschnur und im mütterlichen Plasma untersucht und meinen, daß der Hauptanteil des in der Schwangerschaft gebildeten DOC fetoplazentarer Herkunft ist. Sie berichten über eine Schwangere, die nach beidseitiger Adrenalektomie wegen Morbus Chushing mit einer Substitutionstherapie behandelt werden mußte. Ihre DOC-Werte stiegen trotz fehlender NNR während der Schwangerschaft ständig an. Ebenso stiegen die Plasma-DOC-Werte einer Patientin mit Schmidt-Syndrom (polyglanduläre Insuffizienz) an, die nur mit Cortison substituiert wurde. Die Vorstellung, daß der Hauptanteil des DOC-Spiegels ebenfalls aus der fetoplazentaren Einheit stammt, sind ebenfalls von Nolten et al. (49, 52) vertreten. Im Gegensatz dazu vertreten Winkel et al. (88), daß DOC aus der 21-Hydroxylierung des erhöhten Progesteronspiegels in der mütterlichen Blutbahn kommt. Diese Produktion außerhalb der NNR würde erklären, weshalb sich der DOC-Spiegel nach Dexamethasongabe oder nach Kochsalzgabe nicht verändert (19). Auch Pakravan et al. (58) nehmen an, daß das DOC im Serum eher von der Mutter kommt, da bei fetaler Insuffizienz der Cortisol- und der Corticosteronspiegel im Feten deutlich gesenkt waren, während der DOC-Gehalt im fetalen Blut dem des mütterlichen Blutes entsprach. Zahlreiche Gründe sprechen für eine multizentrische Produktion: ein Teil stammt aus der fetoplazentaren Einheit, ein Teil aus den NNR der Mutter, und der Hauptanteil entsteht als Abbauprodukt des erhöhten Progesteronspiegels.

2.4 DOC-Interaktionen mit den anderen Corticosteroiden

Wie bereits erwähnt, sind die erhöhten Plasma-DOC-Werte während der Schwangerschaft teilweise auf den erhöhten Progesteronspiegel zurückzuführen. Die beobachteten Cortisol-abhängigen Veränderungen der DOC-Werte im Plasma (Nolten und Lindheim) haben ihre Ursache wahrscheinlich in einer engen Bindung der beiden Steroide an das Trägerprotein Transcortin (25). Nach ACTH-Gabe und dem entsprechenden Plasma-Cortisolanstieg wird das transcortingebundene DOC durch Cortisol ersetzt. Diese Änderung im freien Plasma-Cortisol und freien DOC werden in der vorliegenden Studie nicht beobachtet, weil mit unserer Methode zwischen freien und gebundenen Hormonen nicht unterschieden wird.

3. Corticosteron

3.1 Physiologie

Corticosteron wird in der Zona fasciculata und der Zona reticularis der NNR durch die Wirkung des Enzyms 11- β -Hydroxylase aus DOC gebildet (siehe Abb. I). Es stellt wiederum selbst eine Vorstufe für die Produktion des wichtigen Mineralocorticoids Aldosteron dar.

Für sich betrachtet ist Corticosteron ein potentes Glucocorticoid, dessen Wirkungen denen des Cortisols ähnlich sind. In der menschlichen Blutbahn findet

man Corticosteron und Cortisol im Verhältnis eins zu acht (32). Beim Menschen ist nach heutigem Kenntnisstand Corticosteron relativ unwichtig. Bei Ratten und Mäusen dagegen ist Corticosteron wichtiger als Cortisol. Dies erklärt wahrscheinlich die geringe Zahl an Veröffentlichungen über Corticosteron beim Menschen.

Corticosteron zeigt auch eine sehr schwache mineralocorticoide Wirkung, fast wie die des Cortisols. Es wird unter Corticosteronkontrolle verhältnismäßig mehr Kalium ausgeschieden als beim Cortisol. Auch diese Wirkung scheint beim Menschen unbedeutend zu sein.

3.2 Corticosteronwerte während der Schwangerschaft

In der Literatur liegt bisher nur eine andere Studie vor, die den Corticosteronspiegel im mütterlichen Plasma während der Schwangerschaft verfolgt (89). Wintour et al. beschreiben einen allmählichen Anstieg der Corticosteronwerte erst ab der 12. Woche. Die maximal angegebenen Werte sind mit 1,32 µg/ml in der 32.-36. Schwangerschaftswoche angegeben. Es wurde kein Anstieg in der 20. Schwangerschaftswoche beobachtet, wie in der vorliegenden Studie. Die Kollektive waren aber wesentlich kleiner (11 Schwangere). Plasma-Normalwerte werden von Oddie et al. (56) mit 4,2 - 0,9 ng/ml angegeben.

Im Fruchtwasser zeigen die Corticosteronwerte einen ähnlichen Verlauf wie die Cortisolwerte, mit einer Verdreifachung von 1,49 ng/ml (14. und 16. Woche)

auf 4,6 ng/ml (36. bis 38. Woche), danach einen Abfall am Ende der Schwangerschaft auf 2,35 ng/ml (75). Anders als im mütterlichen Plasma zeigt sich im Fruchtwasser kein Anstieg in der 18. bis 22. Schwangerschaftswoche. Dieser Anstieg im mütterlichen Plasma ist in Abb. C deutlich zu erkennen und war statistisch signifikant. Danach fallen die Werte bis zum letzten Trimenon ab. Die niedrigsten Werte, die in Gruppe 5 und 6 vorkommen, sind immerhin noch fünf- bis achtmal so hoch wie die von Oddie angegebenen Normalwerte. Unsere Maximalwerte sind mehr als zwanzigfach höher.

Corticosteron soll keine spürbaren Wirkungen beim Menschen hervorrufen. Man nimmt an, daß es sich wie das in Wirkung und Struktur ähnliche, aber potentere Cortisol verhält. Aber die Verläufe während der normalen Schwangerschaft sind zumindest ganz verschiedenen. Der Anstieg der Corticosteronwerte im Plasma zwischen der 18. und 22. Woche korreliert nicht mit den erst später auftretenden und dazu nicht signifikanten Anstieg der Cortisolwerte (siehe Abb. C und G). Der Corticosteronspiegel korreliert während der gesamten Schwangerschaft auch nicht mit dem DOC-Spiegel, d.h. mit den Plasmawerten der biosynthetischen Vorstufe von Corticosteron. Ebenso korreliert er nicht mit dem Aldosteronspiegel, der im Gegenteil im zweiten Trimenon eher abfällt. Er zeigt ferner einen ganz anderen Verlauf als der Corticosteronspiegel im Fruchtwasser. Dies spricht eigentlich dagegen, daß die erhöhten Werte vom Feten kommen. Dieser unabhängige Verlauf während der Schwangerschaft muß durch weitere Studien untersucht werden. Vielleicht kommt Corticosteron doch eine Rolle im Hormonhaushalt während der Schwangerschaft zu?

4. Aldosteron

4.1 Physiologie

Aldosteron wird in der Zona glomerulosa der NNR produziert. Es ist das wichtigste Mineralocorticoidhormon. Mit zunehmendem Plasmaspiegel nimmt das Plasmatrium zu, und das Plasmakalium fällt ab. Dies führt zu Ödem, Hypertonie und Alkalose. Diese Änderungen werden durch die Wirkung des Aldosteron auf den distalen Tubulus verursacht. Die Steuerung der adrenalen Sekretion bei Nicht-Schwangeren unterliegt drei Mechanismen: a) dem Renin-Angiotensinsystem, b) dem Kaliumspiegel und c) dem ACTH (36). ACTH ist verglichen mit dem Renin-Angiotensinsystem und mit dem Kaliumspiegel relativ unwichtig. Abbildung K zeigt eine vereinfachte Darstellung des Renin-Angiotensinsystems und dessen Interaktion mit Aldosteron. Es zeigt auch die antagonistische Wirkung vom Progesteron, das die Aldosteronwirkung auf dem Nierentubulus hemmt und dadurch einen vermehrten Natriumverlust verursacht. Aldosteron wird nur leicht an Plasmaproteine gebunden. Während der Schwangerschaft steigt diese Bindung nicht (14).

4.2 Aldosteronwerte während der Schwangerschaft

Weir et al. (84) geben Werte von 0,2 bis 0,23 ng/ml bei gesunden Nicht-Schwangeren an. Bei gesunden Schwangeren betragen sie 0,25 bis 0,75 ng/ml (85). Die Werte steigen langsam an. Bayard et al. fanden während der Schwangerschaft Werte zwischen 0,17 und 0,50 ng/ml (Mittelwerte 0,37 ng/ml). Die Werte der

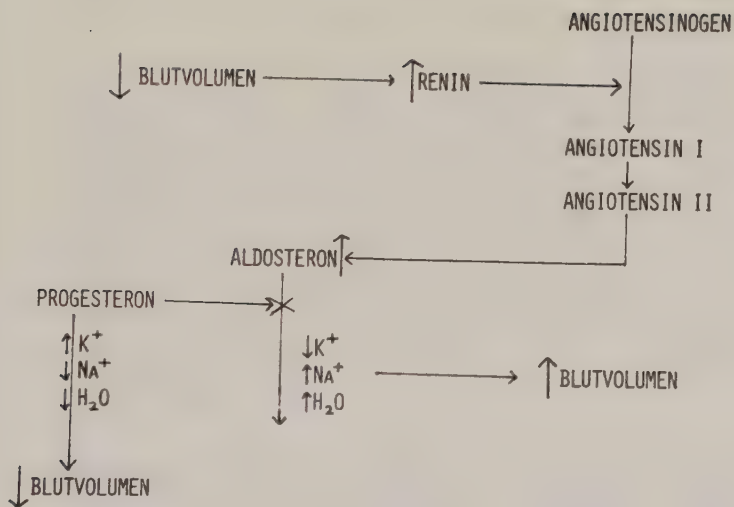


Abb. K DAS RENIN-ANGIOTENSIN-ALDOSTERON-SYSTEM

vorliegenden Studie lagen zwischen 0,315 ng/ml in Gruppe 1 und 0,097 ng/ml in Gruppe 6. Dieser Abfall war signifikant ($p < 0,0001$). Der Anstieg zwischen Gruppe 4 und 6 war nicht signifikant. Im Laufe der gesamten Schwangerschaft war der Abfall auf 0,113 ng/ml auch signifikant ($p < 0,005$).

Dieses Ergebnis steht im Gegensatz zu den bisher veröffentlichten Studien, in denen immer ein Anstieg der Aldosteronwerte gefunden wurde (83). Die Ursache dieses beobachteten Abfalls ist nicht klar. Der Minimalwert in Gruppe 4 korreliert mit dem in Gruppe 4 beobachteten hohen Cortisolwert (siehe Abb. D und G). Bei steigenden Cortisolwerten wird Aldosteron wegen der höheren Cortisolaaffinität vom Transcortin freigesetzt (92). Freies Aldosteron wird sehr schnell in der Leber metabolisiert und ausgeschieden. Während einer Zirkulation werden 75% des Aldosterons vom Plasma extrahiert und inaktiviert. Man könnte vermuten, daß dieser Mechanismus zu dem in unserer Studie vorliegenden Aldosteronabfall führte. Der Aldosteronspiegel fällt ab, wenn der Cortisonspiegel steigt. Der gemeinsame Anstieg zwischen den Gruppen 5 und 6, der dieser Theorie zu widersprechen scheint, war jedoch nicht signifikant.

Während der Schwangerschaft scheint die Aldosteronkontrolle überhaupt anders als bei Nichtschwangeren zu funktionieren. Bei normalen Schwangeren gibt es keine Korrelation zwischen Plasma-Renin, Plasma-Angiotensin II, Plasma-Kalium und Plasma-Aldosteron (85). Während der Schwangerschaft wird ein relativ hoher Natriumverlust bei der Mutter beobachtet. Er folgt auf eine erhöhte glomeruläre Filtrationsrate, einen erhöhten Progesteronspiegel und einen erhöhten Östrogenspiegel. Der Bedarf an fetalem Natrium

stellt eine zusätzliche Belastung dar. Außerhalb der Schwangerschaft käme es durch einen erhöhten Natriumverlust zu einem erhöhten Kaliumspiegel und dadurch zu einer Steigerung des Aldosteronspiegels. Weir et al. zeigten jedoch, daß es während der Schwangerschaft keine Korrelation zwischen Plasma-Kalium und Plasma-Aldosteron gibt (85). Sie zeigten auch, daß der Plasma-Aldosteronspiegel mit den Plasma-Natriumwerten positiv korreliert. Man würde eher erwarten, daß die Korrelation negativ wäre, wie es außerhalb der Schwangerschaft der Fall ist. Als weiterer Faktor während der Schwangerschaft muß der Fet selbst berücksichtigt werden. Er produziert selbst Aldosteron (2). Die fetalen Plasma-Werte sind viel höher als die der Mutter. Es wäre möglich, daß ein Teil des im mütterlichen Plasma gefundenen Aldosterons fetaler Herkunft ist. Außerdem ist Aldosteron plazentagängig (14).

Unumstritten und wiederholt belegt ist die Beobachtung, daß die Produktionsrate vom Aldosteron während der Schwangerschaft steigt (2, 29, 81). Daß die Plasmakonzentration in unserer Studie trotzdem abfällt, ist vermutlich durch Bindung und erhöhte Cortisolwerte zu erklären. die Beobachtung müßte in weiteren Untersuchungen bestätigt werden.

5. 17- α -Hydroxyprogesteron (17-OHP)

5.1 Physiologie

17- α -Hydroxyprogesteron ist ein Zwischenprodukt in der Produktion von Corticosteroiden, Androgenen und Östrogenen. Yoshimini et al. (91) waren der Meinung, daß das Ovar den Hauptanteil des 17-OHPs produziert. In früheren Studien zeigte Tulchinsky (75) einen deutlichen Anstieg des 17-OHP-Spiegels erst ab der 33. Woche. Mikhail wies nach (42), daß das Ovar auch im zweiten Trimenon noch 17-OHP produziert. Nach Harkness und Love (27) wird es hauptsächlich von der fetoplazentaren Einheit produziert. Runnebaum und Zander nahmen an (66), daß der Fet das 17-OHP selbst produziert, und Hermann und Silber vermuteten die Plazenta als Quelle des 17-OHPs. Eine umfangreiche Studie von Tulchinsky und Simmer (76) zeigte, daß das Ovar eine große Menge des 17-OHPs herstellt, sowohl am Anfang der Schwangerschaft als auch noch mindestens 24 Stunden post partum, während die fetoplazentare Einheit am Ende der Schwangerschaft den Hauptanteil des 17-OHPs produziert. Es wird postuliert, daß der Fet die Prekursoren wie z.B. Pregnenolon, Pregnenolonsulfat herstellt, die dann in der Plazenta in 17-OHP umgewandelt werden (68). Nach Suppression der NNR (Tulchinsky) findet man einen Abfall in 17-OHP, aber nicht in Progesteron.

Ob 17-OHP während der Schwangerschaft eine wichtige Rolle spielt oder ob es nur ein Zwischenprodukt ist, ist noch nicht klar. Klinisch von Bedeutung kann die Bestimmung des 17-OHP-Spiegels im Fruchtwasser in pränataler Diagnostik angeborener NNR-Hyperplasien sein.

5.2 17- α -Hydroxyprogesteronwerte während der Schwangerschaft

Die Ergebnisse dieser Studie stimmen mit denen der jüngeren Literatur überein. Tulchinsky gibt Werte von 1,1 bis 3,0 ng/ml (15. bis 29. Woche) an, die der Lutealphase entsprechen. Nach der 31. Woche zeigt sich ein Anstieg bis auf 6,6 ng/ml in der 40. Woche. Dieser Wert ist dreimal so hoch wie die im zweiten Trimenon. Am Beginn der Schwangerschaft lagen unsere Werte auf einem höheren Niveau (5,2 ng/ml). Sie stiegen danach bis 7,71 ng/ml in der 24. Woche, der Mittelwert von 15,02 ng/ml in Gruppe lag um den Faktor 3 höher als im zweiten Trimenon ($p < 0,002$), ein ähnliches Ergebnis wie bei Tulchinsky.

6. 11-Desoxycortisol

6.1 Physiologie

11-Desoxycortisol ist ein Zwischenprodukt in der Biosynthese von Cortisol. Oddie et al. (56) untersuchten 11-Desoxycortisol beim Menschen und fanden Mittelwerte von 0,6 ng/ml. Nach ACTH-Gabe stiegen die 11-Desoxycortisolwerte erwartungsgemäß. Angiotensin II verursachte einen nicht signifikanten Abfall von 11-Desoxycortisol mit und ohne einer natriumarmen Diät. Deutlich erhöhte Spiegel von 11-Desoxycortisol und DOC wurden nur bei Patientinnen mit NNR-Karzinomen beobachtet. Der Grund liegt wahrscheinlich in einem Enzymdefekt (11- β -Hydroxylase). Cost und Crane (12,13) hatten auch erhöhte 11-Desoxycortisolwerte bei NNR-Karzinomen gefunden. Sonst gibt es sehr wenig Literatur über 11-Desoxycortisol beim Menschen.

6.2 11-Desoxycortisolwerte während der Schwangerschaft

Kunabara et al. (94) beschreiben Werte am Ende der Schwangerschaft, die siebenfach höher als die 11-Desoxycortisolwerte bei Nichtschwangeren liegen. Die Werte steigen während der Schwangerschaft langsam an, wie in der vorliegenden Studie.

Sippell et al. fanden, daß die 11-Desoxycortisolkonzentrationen im Fruchtwasser bis zur 36. und 38. Woche auf das Zwölfwache anstiegen. In der 40. Woche waren die Werte wieder wie in der 20. Woche (1,14 ng/ml).

In der vorliegenden Studie war der Mittelwert in Gruppe 1 mit 0,87 ng/ml minimal erhöht. Ab Gruppe 2 stiegen die Werte allmählich auf das Fünffache, bis zu einem Maximalwert von 4,39 ng/ml in Gruppe 6. Die Kurve ähnelt der des Cortisols und der des 17- α -Hydroxyprogesterons. Der Verlauf scheint keine Korrelation zu dem im Fruchtwasser zu haben und ist wahrscheinlich nur ein Zeichen für die allgemein gesteigerte NNR-Produktion der Corticosteroide.

7. Cortisol

7.1 Physiologie

Cortisol ist das Hauptglucocorticoidhormon beim Menschen. Es wird in der Zona fasciculata und in der Zona reticularis der Nebennierenrinde produziert. Die Produktion ist direkt von der ACTH-Aktivität im Plasma abhängig. Cortisol ist das klassische Beispiel für ein Hormon, das einen zirkadianen Rhythmus aufweist, was inzwischen für alle Steroide und ACTH ebenfalls nachgewiesen wurde. Hohe Werte sind spät morgens und niedrige um Mitternacht bis früh morgens nachzuweisen (16, 51).

80-90% des Plasma-Cortisols werden an ein spezifisches α -1-Glycoprotein namens Transcortin gebunden, 2-10% werden an Albumine gebunden, und nur 10% bleiben als freies Steroid in der Blutbahn (64). Nur dieses freie Hormon ist biologisch aktiv. Transcortin hat ein Molekulargewicht von 45,000 Dalton und ist nicht plazentagängig. Die Transcortinproduktion wird während der Schwangerschaft gesteigert. Diese Steigerung scheint durch die Vermehrung der Östrogene verursacht zu sein. Östradiol induziert die Leberenzyme, die an der Produktion des Transportproteins beteiligt sind (81). Da das Transcortin ein Puffersystem ist, bindet es in zunehmendem Maße das freie Cortisol. Durch den Abfall von freiem Plasma-Cortisol wird über eine vermehrte ACTH-Produktion mehr Cortisol produziert. Das Äquilibrium zwischen gebundenem und freiem Cortisol bleibt immer gleich. Die gesamte Hormonmenge steigt deutlich an. Die freie Hormonmenge steigt auch, bis die Werte am Ende der Schwangerschaft denen bei einer Patientin mit Morbus Cushing gleichkommen. Trotzdem gibt es wenige

Cushing-artige Veränderungen. Man sieht lediglich in der Spätschwangerschaft Striae gravidarum, Proteinurie, Leukozytose, Eosinopenie und Änderungen in der Glukosetoleranz. Einige Arbeiten (3, 11) zeigen, daß die Urinausscheidung von Cortisol und seinen Metaboliten trotz erhöhter Plasmawerte konstant bleibt. Migeon et al. (41) beschreiben am Ende der Schwangerschaft eine eher fallende Tagessekretionsrate.

Trotzdem steigen die Plasma-Werte insgesamt im Laufe der Schwangerschaft (16, 18, 48, 54). 1981 zeigen Demey-Ponsart et al., daß die freien Cortisol-Werte im Gegensatz zu den obengenannten Studien nur gering erhöht waren. In ihrer Studie wurde das Blut abends abgenommen, nicht morgens, wie bei den anderen Studien. Der Unterschied in den Werten könnte deshalb durch den zirkadianen Rhythmus erklärt werden.

Die Ursache des ansteigenden freien Cortisol-Spiegels in der Spätschwangerschaft ist noch nicht völlig geklärt. Eine Theorie wäre, daß die Plazenta ACTH seziniert (24, 55). Diese plazentare Produktion ist jedoch umstritten. Wahrscheinlich ist, daß die normale Regulation auch während der Schwangerschaft noch hypothalamisch ist. Man erklärt die steigenden Werte durch eine verminderte Empfindlichkeit der Feedback-Kontrolle, wahrscheinlich durch die hohen Plasma-Progesteron- und 17-OHP-Werte. Diese Hormone sind Cortisolantagonisten (31). Interessant ist auch, daß der zirkadiane Rhythmus von Cortisol während der Schwangerschaft erhalten bleibt, und daß Progesteron gleichzeitig einen reziproken zirkadianen Rhythmus aufweist (87). Dieses kann durch Transcortin-Bindung erklärt werden. Wenn Cortisol gebunden wird, wird Progesteron freigesetzt und umgekehrt. Nach der Geburt wird durch den Progesteronab-

fall freies Cortisol schnell gebunden. Gerner (25) beschreibt einen Abfall in der Bindungskapazität für Cortisol während der Geburt. Dadurch, postuliert sie, werden Progesteron und DOC freigesetzt. Es wird nicht erwähnt, wie Progesteron an dieser Interaktion teilnimmt.

Nolten et al. versuchen, die Steuerung des Cortisols während der Schwangerschaft aufzuklären (51, 53). Sie zeigen einen persistierenden zirkadianen Rhythmus mit erhöhten Cortisolwerten während des ganzen Tages bei normalen Schwangeren. In einer früheren Studie hatten sie gezeigt, daß die erhöhten Cortisol-Werte durch eine prolongierte Halbwertszeit und durch verminderte Ausscheidung wegen erhöhter Bindung zu erklären sind. Denn gebundenes Cortisol kann nicht ausgeschieden werden. Sie belegten, daß mit zunehmender Dauer der Schwangerschaft die Cortisol-Produktion der NNR nach einem vorausgegangenen Kontakt mit ACTH noch höher als sonst ist ("priming"). Nach dieser Theorie versteht sich die höhere Cortisol-Produktion. Während der Schwangerschaft entstehen höhere ACTH-Werte, die als Quelle vermutlich die Plazenta haben. Unter deren Einfluß produziert die Nebennierenrinde mehr Cortisol, aber sie unterliegt trotzdem zusätzlich noch dem normalen Kontrollmechanismus.

Eine andere Ursache des erhöhten Cortisol-Spiegels während der Schwangerschaft wäre die NNR des Feten selbst. Bei Schwangerschaften mit anencephalen Feten fand man eine niedrigere Cortisol-Ausscheidung der Mutter als bei normalen Schwangerschaften. Anencephale Feten produzieren kein ACTH. Entsprechend sind ihre NNR nicht stimuliert. Dies würde bedeuten, daß Cortisol bei einer normalen Schwangerschaft minde-

stens zum Teil vom Feten kommt.

Nolten et al. bieten noch eine Theorie für den erhöhten Cortisol-Spiegel an. Sie postulieren, daß das mütterliche Gewebe während der Schwangerschaft relativ unempfindlich auf Cortisol ist, was durch den erhöhten Plasma-Progesteron-Spiegel zustande kommt (50). So treten am Ende der Schwangerschaft trotz sehr hoher Cortisol-Werte wenig Zeichen eines Morbus Cushing auf.

Der Cortisol-Spiegel wird auch durch Streß verändert (40). In wie weit diese Erhöhung wichtig für die Geburt ist, oder ob sie nur eine Folge des Geburt-Stresses ist, bleibt vorläufig umstritten.

7.2 Cortisolwerte während der Schwangerschaft

Wegen der erheblichen täglichen Schwankungen müssen bei der Interpretation der Plasma-Cortisolwerte die Tageszeit der Abnahme berücksichtigt werden. Mittelwerte für Gesamtcortisol sind in der Literatur mit 120-140 ng/ml (Normalwerte) mit einer Steigerung auf 350 ng/ml im dritten Trimenon angegeben (69).

Nolten et al. berichten aus einer Studie mit 10 Patientinnen, daß der Cortisol-Anstieg erst nach dem ersten Trimenon stattfindet, von 125 ng/ml auf 175 ng/ml im zweiten Trimenon und auf einen maximalen Wert im letzten Trimenon (301 ng/ml) (19).

Demey-Ponsart et al. entnahmen ihre Blutproben von

93 Frauen um 6 Uhr abends. Sie beobachteten ein Plateau nach der 30. Woche bis zum Ende der Schwangerschaft. Die angegebenen Werte variieren zwischen 305 ng/ml in der 5.-10. Woche bis auf 805 ng/ml am Ende der Schwangerschaft (16).

Rosenthal (64) gibt von "pooled plasma samples" Werte zwischen 420 ng/ml im ersten Trimenon bis auf 740 ng/ml im letzten Trimenon an. Die Blutproben wurden teilweise morgens, teilweise nachmittags abgenommen.

Unsere Werte liegen niedriger (136,8 ng/ml im ersten Trimenon, sowie 328,9 ng/ml im letzten Trimenon) und entsprechen den von Nolten et al. gefundenen. Einzelwerte lagen höher bei 477,9 und 586,3 ng/ml. Der Anstieg verlangsamt sich ab der 24. Woche (siehe Abb. G). Diese Beobachtung stimmt auch mit den Ergebnissen von Demey-Ponsart et al. überein. Die Werte sind wahrscheinlich wegen der verschiedenen Bestimmungsmethoden und wegen der nicht standardisierten Kollektive und Abnahmetechniken unterschiedlich.

8. Cortison

8.1 Physiologie

Cortison ist ein inaktives Steroid, das durch die Wirkung des Enzyms 11- β -Hydroxysteroiddehydrogenase (11- β -OLD) aus Cortisol entsteht. Das Enzym findet sich in Plazenta, Niere, Lunge, in den Gonaden, Eihäuten und im Uterus (44). Das Amnion und Chorion weisen weniger 11- β -OLD als die Dezidua auf (45). Die adulte und die fetale Leber oxidieren beide Cortison zu Cortisol auf, obwohl diese Oxidation im Feten sehr schwach ist.

Die Plazenta wandelt Cortisol in Cortison um. Ebenso inaktivieren die Eihäute, die Dezidua und das Myometrium Cortisol. Der Fet wird dadurch vermutlich vor dem hoch wirksamen Cortisol mit seinem wachstumsretardierenden Effekt abgeschirmt. Sippel et al. (72) zeigen, daß ab der 30. Woche das Verhältnis von Cortisol zu Cortison allmählich ansteigt. Sie postulieren, daß dadurch die spontane Lungenreifung des Kindes zustande kommt. ACTH ist im Gegensatz zu Cortisol nicht plazentagängig (44). Der gesamte Plasma-Cortisol-Spiegel der Mutter ist achtmal so hoch wie die des Feten (7). Die Plazenta wandelt ungefähr 80% des Cortisols in Cortison um (7). Das Verhältnis vom freien Cortisol zu Cortison im Feten beträgt 0,5 zu 1,0; in der Mutter 7,5 zu 1,0 (46). Der Unterschied könnte durch erhöhtes Transcortin im mütterlichen Plasma verursacht werden. Beitins et al. kalkulieren, daß 52-50% des fetalen Cortisols und 100% des fetalen Cortisons von der Mutter kommen werden. Eine in vitro Studie von Murphy (46) zeigt, daß der Fet doch teilweise kontribuiert. Der Anteil ist jedoch wahrscheinlich gering. Abbildung M zeigt eine ver-

einfachte Darstellung der postulierten Interaktionen von Cortisol mit Cortison in der fetoplazentaren Einheit.

8.2 Cortisonwerte während der Schwangerschaft

Derzeit liegt keine Studie vor, die Cortison-Werte im mütterlichen Plasma während der Schwangerschaft untersucht. Unsere Werte sind in Abbildung H dargestellt. Im ersten Trimenon lagen sie bei ungefähr 20 ng/ml und blieben relativ konstant bis zur 23.-25. Woche. Danach stiegen sie an. Die höchsten Werte waren im letzten Trimenon mehr als verdoppelt, mit einem Mittelwert von 46,8 ng/ml. Der Cortison-Spiegel steigt deutlicher als der Cortisol-Spiegel. Wenn das Verhältnis Cortisol zu Cortison graphisch dargestellt wird, sieht man, daß am Ende der Schwangerschaft der Quotient fast genau dem Quotient zu Beginn der Schwangerschaft entspricht. Der Quotient Cortisol zu Cortison ist am höchsten in der 20. Schwangerschaftswoche und am niedrigsten in der 30. Schwangerschaftswoche.

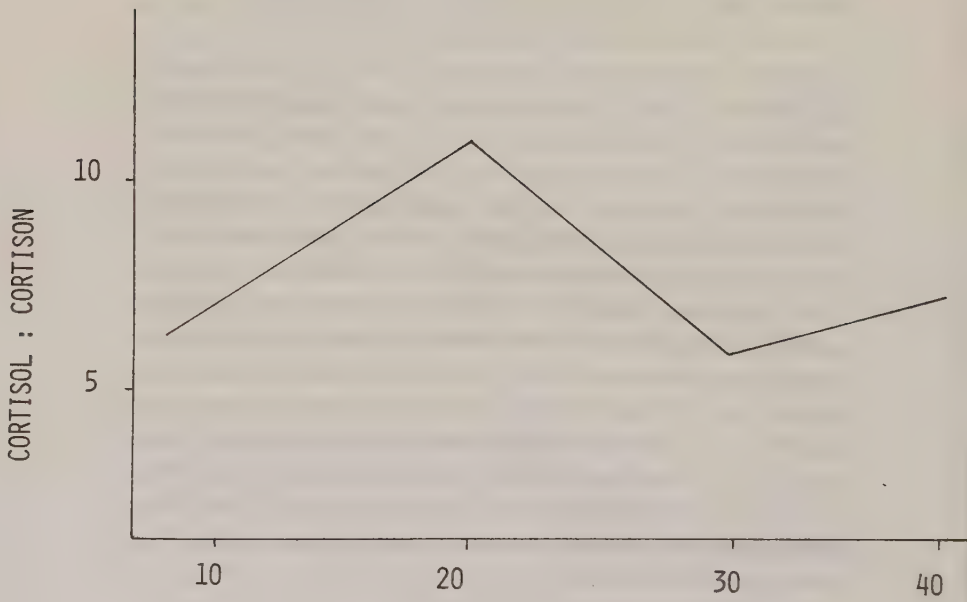


Abb. 1 DAS VERHÄLTNISS CORTISOL ZU CORTISON WÄHREND DER SCHWANGERSCHAFT

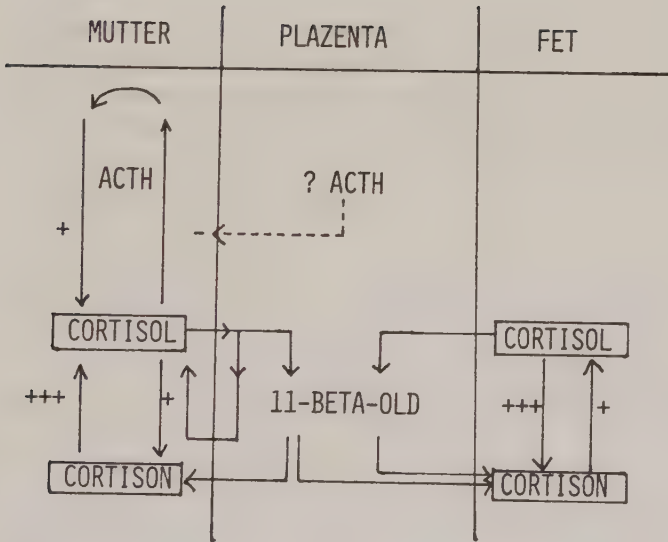


Abb. M DIE RELATION ZWISCHEN CORTISOL UND CORTISON IM LAUFE DER SCHWANGERSCHAFT

V. ZUSAMMENFASSUNG

Im Plasma von 82 gesunden risikofreien Schwangeren wurden von der 5. Woche bis zum Termin systematisch die Konzentrationen von Progesteron, 17- α -Hydroxyprogesteron, 11-Desoxycortisol, Cortisol, Cortison, Aldosteron, Corticosteron und 11-Desoxycorticosteron bestimmt.

Progesteron, DOC, 17- α -OH-Progesteron, 11-Desoxycortisol, Cortisol und Cortison zeigten eine ansteigende, Corticosteron und Aldosteron eine eher abfallende Tendenz. Progesteron stieg während der Schwangerschaft von $23,9 \pm 2,8$ ng/ml um den Faktor 8 auf $192,59 \pm 27,4$ ng/ml an. Weniger ausgeprägt nahmen die DOC-Werte von $0,643 \pm 0,053$ ng/ml auf $1,75 \pm 0,157$ ng/ml auf das Dreifache des Ausgangswertes zu. Im Gegensatz dazu fielen die Corticosteron-Werte von $5,93 \pm 0,053$ ng/ml auf $1,75 \pm 0,157$ ng/ml am Ende der Schwangerschaft. Der Mittelwert des Aldosterons betrug am Anfang der Schwangerschaft $0,315 \pm 0,058$ ng/ml und am Ende $0,113 \pm 0,03$ ng/ml ($p < 0,005$). 17-OH-Progesteron stieg erwartungsgemäß von $5,20 \pm 0,46$ ng/ml auf das Dreifache an ($15,02 \pm 2,18$ ng/ml). 11-Desoxycortisol-Werte stiegen ebenfalls an, von $0,87 \pm 0,06$ ng/ml auf $4,39 \pm 0,62$ ng/ml, was dem Fünffachen des Ausgangswertes entspricht ($p < 0,00001$). Cortisol stieg von $136,8 - 15,9$ ng/ml zunächst steil bis zur 25. Schwangerschaftswoche und später eher langsam auf $328,9 \pm 27,4$ ng/ml an; Cortison stieg zuerst langsam und danach schneller, von einem Anfangswert $19,9 \pm 1,6$ ng/ml um einen Faktor 2.5 auf $46,8 \pm 3,3$ ng/ml am Ende der Schwangerschaft an. Das Verhältnis Cortisol zu Cortison war am Ende

der Schwangerschaft ähnlich wie am Anfang. Alle Verläufe stimmten gut mit den in der Literatur angegebenen Ergebnissen überein mit Ausnahme Aldosteron, das im Gegensatz zu den bisherigen Studien eine abfallende Tendenz zeigte. Bis jetzt liegen keine Angaben über die Werte von Corticosteron und Cortison im Verlaufe der normalen Schwangerschaft vor.

Die Arbeit versuchte, die Rolle der Nebennierenrinde während der normalen Schwangerschaft durch die differenzierte Bestimmung von Progestine, Minerale- und Glucocorticoide bei der Adaptation des mütterlichen Organismus an die Schwangerschaft zu beleuchten. Die Abbildung N stellt einen Überblick über den Plasma-Steroid-Spiegel während der Schwangerschaft in einem Biosynthese-Schema dar.

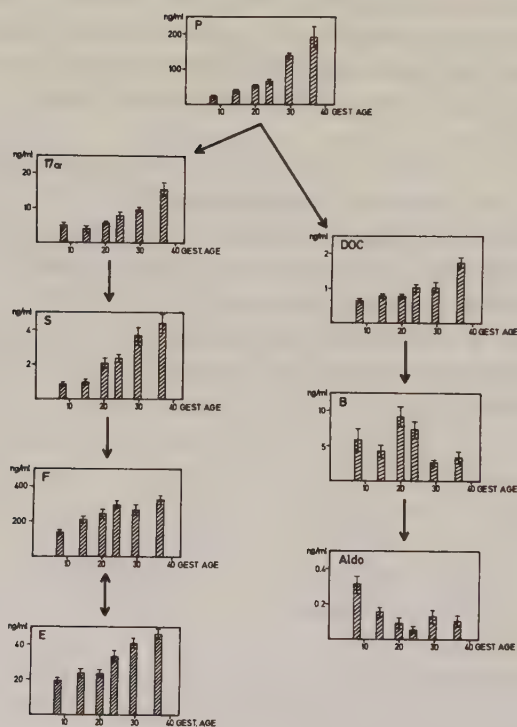


Abb. N

SYNOPSIS DER PLASMASTEROIDE (NG/ML) WÄHREND DER SCHWANGERSCHAFT

IV. LITERATURVERZEICHNIS

1. **Baker, J.M., Handley, S.L., Waldron, G., Dunn, T.L.**
Seasonal variation in plasma cortisol concentration during pregnancy and the puerperium.
Biochemical Society Transactions. 8:587 (1980)
2. **Bayard, F., Ances, I.G., Tapper, A.J., Weldon, V.V., Kowarski, A.**
Transplacental passage and fetal secretion of aldosterone.
Journal Clin. Invest. 49:1389 (1970)
3. **Beitins, I.Z., Bayard F., Ances, I.G., Kowarski, A., Migeon, C.J.**
The metabolic clearance rate, blood production, interconversion and trans-placental passage of cortisol and cortisone in pregnancy near term.
Pediatr. Res. 7:509 (1973)
4. **Brown, R.D., Strott, C.A., Liddle, G.W.**
Plasma deoxycorticosterone in normal and abnormal pregnancy.
J. Clin. Endocrinol. 35:736 (1972)
5. **Burden, J., Harrison, D.J., Hillhouse, E.W., Ironmonger, M., Jones, M.T.**
Effect of chlorpromazine, pentobarbitone, vasopressin, angiotensin II, bradykinin and ACTH on the secretion of CRF from hypothalamus in vitro.
J. Endocrinol. 67:45 (1975)
6. **Buster, R.D., Abraham, G.E., Kyle, F.W., Marshall, J.R.**
Serum steroids following a large intravenous dose of steroid sulfate precursor during the second trimester of human pregnancy. I. dehydroepiandrosterone sulfate.
J. Clin. Endocrinol. Metab. 38:1031 (1974)

7. **Campbell, A.L., Murphy, B.E.P.**
The maternal fetal cortisol gradient during pregnancy and at delivery.
J. Clin. Endocrinol. Metab. 45:435 (1977)
8. **Cawson, M.J., Anderson, A.B.M., Turnbull, A.C., Lampe, L.**
Cortisol, cortisone and 11-deoxycortisol levels in human umbilical and maternal plasma in relation to the onset of labour.
J. Obstet. Gynaecol. Br. Comm. 81:737 (1974)
9. **Chattoraj, S.C., Turner, A.K., Pinkus, J.L., Charles, D.**
The significance of urinary free cortisol and progesterone in normal and anencephalic pregnancy.
Am. J. Obstet. Gynecol. 124:848 (1976)
10. **Chesley, L.C.**
Vascular activity in normal and toxæmic pregnancy.
Clin. Obstet. Gynecol. 9:871 (1966)
11. **Cohen, M., Stiefel, M., Reddy, W.J., Landlaw, J.C.**
The secretion and disposition of cortisol during pregnancy.
J. Clin. Endocrinol. 36:8 (1973)
12. **Cost, W.S.**
In: Pasqualini, J.R., Jayle, M.F. (Eds.),
Structure and metabolism of corticosteroids.
Academic Press, London, 1964 p. 130
13. **Crane, M.G., Harris, J.J.**
DOC secretion rates in hyperadrenocorticism.
J. Clin. Endocrinol. Metab. 26:1135 (1966)
14. **Csapo, A.**
The four direct regulatory factors of myometrial function. In:
Progesterone; Its regulatory effect on the myometrium, hrsg. von
G.E. Wolstenholme, B. Knight. Churchill, London, 1969 p. 13

15. **Daughaday, W.H.**
The binding of corticosteroids by plasma protein.
In: The Adrenal Cortex. A.B. Eisenstein, Ed. Little, Brown and Company, Boston, 1967 p. 385
16. **Demey-Ponsart, E., Foidart, J.M., Sulan, J., Sodoyses, J.C.**
Serum CBG, free and total cortisol and circadian patterns of adrenal function in normal pregnancy.
J. Steroid Biochem. 16:165 (1962)
17. **Diczfally, E., Troen, P.**
Endocrine functions of the human placenta.
Vitam. Hormon. 19:229 (1961)
18. **Doe, R.P., Dickinson, P., Zinneman, H.H., Seal, U.S.**
Elevated non protein bound cortisol in pregnancy, during estrogen administration and in carcinoma of the prostate.
J. Clin. Endocrinol. Metab., 29:757 (1969)
19. **Ehrlich, E.N., Nolten, W.E., Oparil, S., Lindheimer, M.**
Mineralocorticoids in normal pregnancy.
In: Lindheimer, M., Katz, A.I., Zuspan, F.P. (Eds.): Hypertension in pregnancy, New York, 1976
20. **Ejarque, P.M., Bengtsson, L.P.**
Production rate of progesterone in human midpregnancy.
Acta endocrinol. (Kbh) 51:526 (1966).
21. **Everett, R.B., Worley, R.J., MacDonald, P.C., Gant N.F.**
Modification of vascular responsiveness to angiotensin II in pregnant women by intravenously infused 5-alpha-dihydroprogesteron
Am. J. Obstet. Gynecol. 131:352 (1978)
22. **Fuchs, A.R., Beling, C.G., Park, K.R.**
Ovarian recognition of preimplantation blastocysts.
Endocrinology. 95:1054 (1974)

23. **Gemzell, C.A.**
Blood levels of 17-hydroxycorticosteroids in normal pregnancy.
J. Clin. Endocrinol. Metab., 13:898 (1953)

24. **Genazzani, A.R., Felber, J.P., Fiorette, P.**
Immunoreactive ACTH, immunoreactive human chorionic somatotropin
and 11-OH-steroid plasma levels in normal and pathological pregnancies.
Acta Endocrinol. Copenh. 83:800 (1977)

25. **Gerner, R.**
Die Bindungskapazität von Cortisol und DOC während der Schwangerschaft
und unter der Geburt, In: Berg, D., Frühgeburt Amberger
Symposium, hrsg. Milupa AGb. (1983) S. 119

26. **Gerner, R., Halberstadt, E.**
11-Desoxycorticosteron während der Schwangerschaft und unter der
Geburt.
Z. Geburtsh. u. Perinat. 187 (1983)

27. **Harkness, R.A., Love, D.N.**
Studies on the estimation of urinary pregnantriol during pregnancy
and childhood.
Acta Endocrinol. (Kbh) 51:526 (1966)

28. **Holmdahl, T.H., Johannsson, E.D., Wide, L.**
The site of progesterone production in early pregnancy.
Acta Endocrinol. (Kbh) 67:653 (1973)

29. **Johannsson, E.D.**
Plasma levels of progesterone in pregnancy measured by a rapid
competitive proteinbinding technique.
Acta Endocrinol. (Copenh.) 61:607 (1969)

30. **Jones, K.M., Lloyd-Jones, R., Riondel, A., Tait, J.F., Tait, S.A.S., Bulbrook, R.D., Greenwood, F.C.**
Aldosterone secretion and metabolism in normal men and women and in pregnancy.
Acta Endocrinol. 30:321 (1959)
31. **Jones, M.T.**
Control of corticotrophin secretion. In: The Endocrine Hypothalamus. (Ed.: S.L. Jeffcoate and J.S.M. Hutchinson), Academic Press, London (1978) 385
32. **Keel, C.A., Neil, E.,**
In: Samson Wright's Applied
Physiology VII. Oxford University Press (1968) 505
33. **Keller, P.J.**
In: Hormonale Störungen in der Gynäkologie.
Springer Verlag, Berlin (1977) 15
34. **Klopper, A., Shaaban, M.**
Variability of fetoplacental steroids in maternal plasma in late pregnancy.
Obstet. and Gynecol. 44:187 (1974)
35. **Kruskal, W.H., Wallis, W.A.**
Use of ranks in one criterion variance analysis.
J. Am. Statist. Assoc. 47:583 (1952)
36. **Layne, D.S., Meyer, C.J., Vaishwanar, P.S., Pincus, G.**
The secretion and metabolism of cortisol and aldosterone in normal and steroid treated women.
J. Clin. Endocrinol. Metab. 22:107 (1962)

37. **Liddle, G.W.**
The Adrenals. Part I. The Adrenal Cortex. In: Wilhaus, R.D. (Ed.): Textbook of Endocrinology, Philadelphia, W.B. Saunders Company, (1974) 233
38. **Lindberg, B.S., Nilsson, B.A., Johannsson, E.D.**
Plasma progesterone levels in normal and abnormal pregnancies. Acta Obstet. Gynecol. Scand. 53:329 (1974)
39. **Lurie, A.O., Reid, D.E., Vilee, C.A.**
The role of the fetus and placenta in maintenance of plasma progesterone. Am. J. Obstet. Gynecol. 96:670 (1966)
40. **Maltau, J.M., Eielsen, O.V., Stokke, K.T.**
Effect of stress during labour on the concentration of cortisol and oestriol in maternal plasma. Am. J. Obstet. Gynecol. 134:681 (1979)
41. **Migeon, D.J., Kenny, F.M., Taylor, F.H.**
Cortisol production rate VIII. Pregnancy. J. Clin. Endocrinol. Metab. 28:661 (1968)
42. **Mikhail, G., Allen, W.M.**
Ovarian function in human pregnancy. Am. J. Obstet. Gynecol. 99:308 (1967)
43. **Milewich, L., Gomez-Sanchez, C., Madden, J.D., MacDonald, P.C.**
Isolation and characterisation of 5-alpha-pregnane-3,20-dione and progesterone in peripheral blood of pregnant women. Measurement throughout pregnancy. Gynecol. Invest. 6:291 (1975)
44. **Miyakawa, I., Ikeela, I., Maeyama, M.**
Transport of ACTH across human placenta. J. Clin. Endocrinol. Metab. 39:440 (1974)

45. **Murphy, B.E.P.**
Chorionic membrane as an extra adrenal source of fetal cortisol in human amniotic fluid.
Nature 266:179 (1977)
46. **Murphy, B.E.P.**
Ontogeny of cortisol-cortisone interconversion in human tissues: a role for cortisone in human fetal development.
J. Steroid Biochem. 14:811 (1981)
47. **Nagamani, M., McDonough, P.G., Ellegood, J.O., Mahesh, V.**
Maternal and amniotic fluid 17-alpha-hydroxyprogesterone levels during pregnancy: Diagnosis of congenital adrenal hyperplasia in utero.
Am. J. Obstet. Gynecol. 130:791 (1978)
48. **Nagamani, M., McDonough, P.G., Ellegood, J.O., Mahesh, V.**
Maternal and amniotic fluid steroids throughout pregnancy.
Am. J. Obstet. Gynecol. 134:674 (1979)
49. **Nolten, W.E., Lindheimer, M.D., Oparil, S., Ehrlich, E.N.**
Deoxycorticosterone in normal pregnancy. I.
Am. J. Obstet. Gynecol. 132:414 (1978)
50. **Nolten, W.E., McKenna, M.V., Rueckert, P.A., Ehrlich, E.N.**
Glucocorticoid receptors in pregnancy: In vitro evidence of competitive inhibition by progesterone.
Presented at the sixty-second annual meeting of the Endocrine Society, 1980. (Abstract No. 823)
51. **Nolten, W.E., Lindheimer, M.D., Rueckert, P.A., Oparil, S., Ehrlich, E.N.**
Diurnal patterns and regulation of cortisol secretion in pregnancy.
J. Clin. Endocrin. Metab. 51:466 (1980)

52. **Nolten, W.E., Hughey Holt, L., Rueckert, P.A.**
Deoxycorticosterone in normal pregnancy. III. Evidence of a fetal source of deoxycorticosterone.
Am. J. Clin. Obstet. Gynecol. 139:477 (1981)
53. **Nolten, W.E., Rueckert, P.A.**
Elevated free cortisol index in pregnancy. Possible regulatory mechanisms.
Am. J. Obstet. Gynecol. 139:492 (1981)
54. **O'Connell, M., Welsh, G.W. 3rd.**
Unbound plasma cortisol in pregnant and Enovid-E treated women as determined by ultrafiltration.
J. Clin. Endocrinol. 29:563 (1969)
55. **Odagiri, E., Sherrell, B.J., Mount, C.D., Nicholson, W.E., Orth, D.N.**
Human placental immunoreactive corticotropin, lipotropin and Beta-endorphine: Evidence for a common precursor.
Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 76.4:2027 (1979)
56. **Oddie, K.J., Coghlan, J.P., Scoggins, B.A.**
Plasma DOC levels in man with simultaneous measurement of aldosterone, corticosterone, cortisol, and 11-deoxycortisol.
J. Clin. Endocrin. Metab. 34:1039 (1972)
57. **Osinski, P.A.**
Steroid 11-beta-ol-dehydrogenase in human placenta.
Nature (Lond) 187:777 (1980)
58. **Pakravan, P., Kenny, F.M., Depp, R., Allen A.C.**
Familial congenital absence of adrenal glands:
Evaluation of glucocorticoid and estrogen metabolism in the perinatal period.
J. Pediatr. 84:74 (1974)

59. **Parker, C.R., Everett, R.B., Quirk, J.G., Whalley, P.J., Gant, N.F.**
Hormone production during pregnancy in the primigravid patient.
I. Plasma levels of progesterone and 5-alpha-pregnane-3,20-dione throughout pregnancy in normal women and women who developed pregnancy induced hypertension.
Am. J. Obstet. Gynecol. 135:778 (1979)
60. **Parker, C.R., Everett, R.B., Whalley, P.J., Quirk, J.G., Gant, N.F.**
Hormone production during pregnancy in the primigravid patient.
II. Plasma levels of DGC throughout pregnancy in normal women and women who developed pregnancy induced hypertension.
Am. J. Obstet. Gynecol. 138:626 (1980)
61. **Pearlman, W.H.**
16 3H progesterone metabolism in advanced pregnancy in oophorectomised and hysterectomised women.
Biochem. J., 67:1 (1957)
62. **Psychoyos, A.**
Endocrine control of egg implantation.
In: Handbook of physiology, Sect. 7, Vol. II, hrsg. von Creep, Wilkins and Wilkins. Baltimore (1973) 187
63. **Rees, L.H., Burke, C.W., Chard, T., Evans, S.W., Letworth, A.T.**
Possible placental origin of ACTH in normal human pregnancy.
Nature, 254:620 (1975)
64. **Rosenthal, H.E., Slaunwhite, W.R., Sandberg, A.A.**
A corticosteroid binding protein of plasma. X. Cortisol and progesterone. Interplay and unbound levels of these steroids in pregnancy.
J. Clin. Endocrinol. Metab. 29:352 (1969)

65. **Runnebaum, B., Zander, J.**
Progesterone and 20-alpha-bihydroprogesterone in human myometrium during pregnancy.
Acta Endocrinol. (Kbh) Suppl. 66:1 (1971)

66. **Runnebaum, B., Zander, J.**
Progesteron, Delta-Pregnen-20-alpha-OL-3-on, Delta-Pregnen-20-beta-OL-3-on und 17-alpha-Hydroxyprogesteron im Plasma der Nabelvene und der Nabelarterien.
Klin. Wochenschr. 40:453 (1962)

67. **Ryan, K.J., Meigs, R., Petro, Z.**
The formation of progesterone by human placenta.
Am. J. Obstet. Gynecol., 96:676 (1966)

68. **Ryan, K.J., Petro, Z.**
Steroid biosynthesis by human ovarian granulosa cells.
J. Clin. Endocrinol. Metab. 26:46 (1966)

69. **Sandberg, A.A., Rosenthal, H., Slaunwhite, W.R.**
Transcortin: A corticosteroid binding protein of plasma: VIII. Parameters affecting cortisol metabolism.
Proc. Soc. Int. Congr. Horm. Steroids.
Excerpta med. Int. Congr. Ser. 132:707 (1967)

70. **Shambelan, M., Biglieri, E.G.**
DOC production and regulation in man.
J. Clin. Endocrinol. 34:695 (1972)

71. **Sippell, W.G., Bidlingmaier, F., Becker, H., Brünig, T., Dörr, H., Hahn, H., Golder, W., Hollmann, G., Knorr, D.**
Simultaneous radio immunoassay of plasma aldosterone, corticosterone, 11-deoxycorticosterone, progesterone, 17-hydroxyprogesterone, 11-deoxycortisol, cortisol and cortisone.
J. of Steroid Biochem. 9:63 (1978)

72. **Sippell, W.G., Bidlingmaier, F., Knorr, D.**
Development of endogenous glucocorticoids, mineralocorticoids and progestins in the human fetal and perinatal period.
Eur. J. Clin. Pharmacol. 18:95 (1980)
73. **Sippell, W.G.**
Automation radioimmunologischer Methoden in der pädiatrischen Endokrinologie.
Bundesministerium für Forschung und Technologie.
Forschungsbericht: T81-036 (1981)
74. **Sippell, W.G., Müller-Holve, W., Dörr, H.G., Bidlingmaier, F., Knorr, D.**
Concentrations of aldosterone, corticosterone, 11-deoxycorticosterone, progesterone, 11-deoxycortisol, cortisol and cortisone determined simultaneously in human amniotic fluid throughout gestation.
J. Clin. Endocrinol. Metab. 52:385 (1981)
75. **Tulchinsky, D., Hobel, C.J., Yeager, E., Marshall, J.R.**
Plasma estrone, estradiol, estriol, progesterone and 17-hydroxyprogesterone in human pregnancy. I. Normal pregnancy.
Am J. Obstet. Gynecol. 112:1095 (1972)
76. **Tulchinsky, D., Simmer, H.H.**
Sources of plasma 17-alpha-hydroxyprogesterone in human pregnancy.
J. Clin. Endocrinol. Metab. 35:799 (1972)
77. **Tulchinsky, D.C., Hobel D.J.**
Plasma human chorionic gonadotrophin, estradiol, estriol, progesterone and 17-hydroxyprogesterone in human pregnancy.
III. Early normal pregnancy.
Am. J. Obstet. Gynecol. 117:884 (1973)

78. **Tulsky, A.S., Koff, A.K.**
Some observations on the role of the corpus luteum in early human pregnancy.
Fertl. and Steril. 8:118 (1957)

79. **Turkington, R.W., Hill, R.L.**
Lactose synthetase: progesterone inhibition of the induction of alpha-lactalbumin.
Science. 163:1458 (1969)

80. **Ufer, J.**
In: Hormontherapie in der Frauenheilkunde. Grundlagen und Praxis.
5. Auflage van de Gruyter. Berlin (1978) 75

81. **Van Baelan, H.P., de Moor, H.**
Immunochemical quantitation of human transcortin.
J. Clin. Invest. 39:160 (1979)

82. **Wanatabe, M., Meeker, C.I., Gray, M.J., Sims, E.A.H., Solomen, S.**
Secretion rate of aldosterone in normal pregnancy.
J. Clin. Invest. 42:1619 (1963)

83. **Weinberger, M.H., Kramer, N.J., Peterson, L.P., Cleary, R.E., Young, P.M.**
In: Lindheimer, M.D., Katz, A.I., Zuspan, F.P., (Eds.),
Hypertension in pregnancy.
New York. John Wiley and Sons (1976) 263

84. **Weir, R.J., Fraser, R., Leber, A.F., Martin, J.J., Robertson, J.I.S., Young, J.**
A serial study in pregnancy of the plasma concentrations of renin, corticosteroids, electrolytes and of proteins; and of haematocrit and plasma volume.
J. Obstet. Gynaecol. Brit. Cmlth. 78:590 (1971)

85. **Weir, R.J., Brown, J., Jehoiada, Fraser, R., Lever, A.**
Relationship between plasma renin, renin substrate, angio-
tensin II, aldosterone and electrolytes in normal pregnancy.
J. Clin. Endocrinol. Metab. 40:108 (1975)

86. **Whitely, H.J., Stoner, H.B.**
The effect of pregnancy on the human adrenal cortex.
J. Endocrinol. 14:325 (1957)

87. **Williamson, H.O., Chestnut, R.S., Moody, S.K., Leaming, A.B.**
A study of the circadian rhythm of progesterone, testosterone
and estradiol in late pregnancy plasma.
J. Steroid Biochem. 5:363 (1974)

88. **Winkel, C.A., Milewich, L., Gant, N.F., MacDonald, P.C.**
The conversion of circulating progesterone (P) to desoxycorti-
costerone (DOC).
In: Scientific Abstracts. 26 Annual Meeting of the Society for
Gynecologic Investigation. San Diego. (1979) Abstr. No. 232

89. **Wintour, E.M., Coghlan, J.P., Oddie, C.J., Sloggins, B.A.,
Walters, W.A.W.**
A sequential study of adrenocorticosteroid level in human pregnan-
cy.
Clinical + Exptl. Pharmacol. + Physiol. 5:399 (1978)

90. **Yannone, M.E., McGurdy, J.R., Gofien, A.**
Plasma progesterone levels in normal pregnancy, labour and the
puerperium.
Amer. J. Obstet. Gynecol. 101:1058 (1968)

91. **Yoshimi, T., Strott, C.A., Marshall, J.R., Lipsett, M.B.**
Corpus luteum function in early pregnancy.
J. Clin. Endocrinol. Metab. 29:225 (1969)

92. **Zager, P.G., Bartis, W.J., Lüscher, J.A., Dowdy, A.J., Sood, S.**
Increased plasma protein binding and lower metabolic clearance rate of aldosterone in plasma of low cortisol concentration.
J. Clin. Endocrinol. Metab. 42:207 (1976)
93. **Zander, J.**
Die Hormone der Plazenta.
In: Gynäkologie und Geburtshilfe, Bd. II. hrsg. von O. Käser, V. Friedberg, K.G. Ober, K. Thomsen, J. Zander.
Thieme, Stuttgart (1967)
94. **Kunabara, Y., Murata, J., Mizuno, M., Sakamoto, S.**
Plasma II-deoxycortisol in normal and abnormal human pregnancy.
Am. J. Obstet. Gynecol. 147:766 (1983).

VII. ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

P	PROGESTERON
DOC	11-DESOXYCORTICOSTERON
B	CORTICOSTERON
ALDO	ALDOSTERON
17-OHP	17-ALPHA-HYDROXYPROGESTERON
S	11-DESOXYCORTISOL
F	CORTISOL
E	CORTISON
ACTH	ADRENOCORTICOTROPES HORMON (KORTIKOTROPIN)
NNR	NEBENNIERENRINDE
11-BETA-OLD	11-BETA-HYDROXYSTEROIDDEHYDROGENASE
RIA	RADIOIMMUNOASSAY

VIII. HINWEIS AUF DIE IN ABB. I NUMERIERTEN ENZYME

- | | |
|----|-------------------------|
| 1. | 20-ALPHA-HYDROXYLASE |
| 2. | 20, 22-DESMOLASE |
| 3. | 3-BETA-OL-DEHYDROGENASE |
| 4. | 17-HYDROXYLASE |
| 5. | 21-HYDROXYLASE |
| 6. | 11-BETA-HYDROXYLASE |
| 7. | 18-HYDROXYLASE |
| 8. | 18-DEHYDROGENASE |
| 9. | 17-DESMOLASE |

IX. HORMONWERTE IN GESTATIONSPLASMEN

Schw.-Woche	P	DOC	17-OHP	B	S	ALDO	E	F
5.	5.72	0.229	2.76	1.70	0.729	0.026	13.4	80.6
7.	27.5	0.807	5.20	6.40	1.12	0.153	17.9	157.3
8.	22.4	0.710	5.43	5.78	0.832	0.308	20.6	159.0
9.	27.8	0.684	5.21	3.74	0.621	0.291	13.4	78.7
9.	20.4	0.550	4.78	11.3	0.834	0.716	33.7	213.2
9.	16.6	0.854	8.64	0.834	0.813	0.287	22.8	60.9
9.	16.7	0.474	3.40	1.28	0.877	0.209	13.0	58.5
9.	13.8	0.486	2.88	9.97	0.599	0.745	22.3	177.8
10.	25.6	0.802	7.26	7.24	0.558	0.304	23.1	184.4
10.	25.6	0.403	5.30	21.0	1.02	0.568	26.8	253.2
10.	18.2	0.654	4.26	1.48	1.40	0.128	15.5	109.8
10.	34.2	0.647	7.67	5.52	0.956	0.268	14.0	106.8
11.	34.6	0.752	5.86	3.55	0.965	0.116	22.7	106.0
11.	45.3	0.956	4.11	3.28	0.784	0.292	19.5	169.0
12.	38.1	0.896	2.81	1.43	0.577	0.104	15.7	132.7
12.	26.9	0.621	3.51	1.56	0.797	0.091	25.5	135.6
12.	13.5	0.477	2.54	1.55	0.569	0.137	21.5	103.8
13.	39.4	0.728	3.20	2.06	0.840	0.133	21.0	189.0
13.	56.8	0.978	5.05	5.67	1.17	ND	43.6	251.8
14.	34.1	0.906	1.62	2.25	0.503	0.059	17.8	194.5
14.	55.4	0.903	4.97	7.26	0.857	0.187	42.2	222.7
15.	46.8	0.969	2.80	2.07	0.778	0.145	21.0	165.6
15.	39.8	0.825	3.09	5.36	0.890	0.212	19.5	219.7

Schw.-Woche	P	DOC	17-OLP	B	S	ALDO	E	F
15.	26.0	1.03	6.53	12.1	1.33	0.181	21.6	411.9
16.	39.4	0.760	3.99	6.22	1.05	0.424	20.9	165.2
16.	47.5	0.576	9.45	6.67	1.50	0.219	21.6	232.8
17.	44.2	0.801	4.33	7.71	1.42	0.138	14.6	265.7
17.	34.3	0.483	3.58	3.28	1.79	0.030	27.2	215.7
18.	64.6	1.14	7.66	10.6	5.05	0.256	22.2	165.4
18.	62.7	0.736	4.96	6.54	1.25	0.402	21.4	147.2
19.	47.0	0.580	5.55	6.06	1.46	0.078	19.6	145.5
19.	46.7	0.630	6.38	6.25	1.43	0.081	17.6	272.3
20.	64.6	0.682	6.04	12.2	2.50	0.058	20.7	312.1
20.	67.9	1.06	4.78	20.6	2.76	0.035	27.9	466.1
21.	50.1	0.862	5.68	5.82	1.18	0.043	13.0	219.1
21.	60.2	0.779	7.66	18.1	2.63	0.056	36.6	394.6
21.	62.1	0.934	7.07	10.7	2.35	0.031	39.9	403.0
21.	47.0	0.463	5.26	3.60	1.18	0.012	15.0	113.9
22.	34.5	0.704	3.65	10.2	2.15	0.030	19.4	190.5
22.	45.4	1.02	6.06	7.37	2.15	0.006	20.1	198.3
23.	93.4	1.33	15.0	13.5	3.29	0.055	18.5	293.4
23.	49.7	0.979	4.47	13.1	2.29	0.009	17.1	399.9
23.	47.0	0.939	4.97	10.2	3.01	0.026	47.2	375.9
23.	61.2	0.710	6.65	5.23	1.68	0.031	31.8	261.2
23.	32.9	0.855	6.44	1.31	1.45	0.015	32.8	296.2
24.	70.9	0.840	6.44	8.53	1.66	0.013	23.9	207.5
24.	58.9	0.869	6.18	4.97	2.08	0.024	14.9	223.0
24.	44.1	0.474	4.98	4.22	1.54	0.026	25.9	233.5
25.	115.7	1.34	10.2	9.21	2.07	0.104	39.6	227.9

Schw.-Höhe	P	DOC	17-OHP	B	S	ALDO	E	F
25.	71.5	1.18	6.64	5.63	2.19	0.092	50.1	292.8
25.	123.7	1.63	12.6	9.91	4.83	0.150	53.3	542.5
25.	75.4	1.36	9.67	7.52	3.52	0.055	47.1	303.4
25.	34.5	0.591	5.99	2.00	1.18	0.084	31.6	227.9
26.	138.8	0.682	8.72	1.90	2.74	0.011	39.5	183.4
26.	132.5	0.786	7.45	3.86	3.05	0.162	33.4	129.0
27.	170.1	0.658	9.31	2.11	2.81	0.052	39.8	207.8
27.	105.9	0.486	8.85	3.08	3.13	0.026	45.3	351.6
27.	55.5	0.715	6.59	3.09	1.37	0.112	46.7	380.0
28.	172.7	1.15	10.6	2.33	2.55	0.492	45.6	256.0
28.	128.6	0.615	10.4	1.86	4.57	0.026	31.3	169.2
29.	183.4	1.27	11.8	2.24	3.85	0.060	37.0	171.8
30.	132.9	0.853	10.2	3.03	9.54	0.011	35.1	357.9
30.	68.3	0.961	4.79	1.01	1.81	0.003	26.3	147.6
31.	96.0	0.777	10.1	2.13	4.78	0.026	35.4	272.7
31.	238.8	2.91	11.8	3.77	4.16	0.494	42.8	282.8
32.	158.2	1.38	12.8	2.07	2.62	0.308	58.6	359.3
32.	196.1	0.837	13.4	3.43	3.88	0.182	58.1	423.7
33.	264.8	2.96	8.78	3.39	4.56	0.368	51.8	258.1
33.	46.5	1.25	6.92	1.39	1.46	0.010	38.8	383.8
34.	168.8	1.97	6.49	3.61	3.35	0.162	52.2	287.8
35.	319.0	2.36	24.6	2.24	6.79	0.015	58.6	291.8
35.	48.6	1.14	3.92	1.88	0.935	0.243	26.1	365.0
36.	189.8	1.04	5.90	3.21	3.53	0.046	31.8	325.6
36.	165.9	1.23	11.2	2.33	2.88	0.032	29.7	186.2

Schw.-Woche	P	DOC	17-OHP	B	S	ALDO	E	F
37.	197.1	1.41	23.3	2.70	5.73	0.163	46.2	318
37.	64.9	1.72	12.9	1.52	2.03	0.101	36.3	260
38.	284.2	1.28	17.7	2.96	3.86	0.104	54.5	265
38.	271.7	2.06	25.2	4.13	8.87	0.020	57.4	177
40.	194.4	1.47	16.6	14.5	7.66	2.44	49.5	586
40.	376.1	2.39	28.8	2.82	5.62	0.186	64.5	251
40.	108.7	2.29	18.5	1.78	4.11	0.020	57.2	345

Ich möchte mich bei Herrn Professor Dr. K. Richter für die Erlaubnis, die Arbeit an seiner Klinik durchzuführen, bedanken.

Ferner danke ich Herrn Priv.-Doz. Dr. H. Elser für seine stets gezeigte Bereitschaft zur Hilfe durch entgegenkommende Beratung und Diskussion.

Danken möchte ich außerdem Herrn Dr. H. Dörr für seine wissenschaftliche Anleitung und Beratung bei der Auswertung der Statistik sowie Frau R. Joswig für ihren engagierten Einsatz beim Anfertigen der Zeichnungen.

Mein Dank gilt des weiteren dem Forschungslabor der Universitätskinderklinik, ohne dessen Benutzung die Arbeit unmöglich gewesen wäre.

Schließlich möchte ich mich bei meinem Mann Thomas für seine Geduld bedanken.

X. LEBENS LAUF

Avril Felicity Schneider, geb. Rowlinson

Geboren: 27.4.1955 in Nottingham, England
Vater: C.J. Rowlinson
Mutter: M.H. Rowlinson, geb. Crookes
Ehestand: Seit 1982 verheiratet mit dem Linguisten
Prof. Dr. phil. T.E. Schneider

1960 - 1964 Grundschule in Leicestershire, England
1964 - 1973 Gymnasium (Loughborough High School, Leics.)
1973 - 1978 Studium der Medizin an der Universität Liverpool
1978 MRCS (ENG), LRCP (LOND)
1978 MB ChB (Honours), Univ. Liverpool
1978 - 1979 Universitätsklinik Liverpool
 Allgemeinmedizin: sechs Monate
 Chirurgie: sechs Monate
1979 Militärmedizinische Ausbildung: Sandhurst, Aldershot und
 London
1979 - 1982 Stationierung im Range eines Hauptmanns
 Praktische Ärztin in Hameln und Detmold bei der briti-
 schen Rheinarmee
1982 Deutschkurs am Goethe Institut, München
1982 Approbation nach §3 Abs. 3 der Bundesärzteordnung

1982 Seit Dez. 1982 tätig als Assistenzärztin an der Frauen-
 klinik im Klinikum Großhadern der Universität München

